

AValiação da Efetividade dos Agonistas da GLP1 em Doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 – Contexto Real da Consulta Externa de Endocrinologia de um Hospital Central em Portugal

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GLP1 AGONISTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES – REAL CONTEXT OF THE ENDOCRINOLOGY CONSULT OF A CENTRAL HOSPITAL IN PORTUGAL

Autores:

Joana Queiroz-Machado^{1,2}, Jorge Dores^{3,4}

RESUMO

Introdução: Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (GLP1) foram disponibilizados para o tratamento da diabetes mellitus (DM) em 2007. Apesar de vários estudos terem demonstrado os efeitos favoráveis dos agonistas do recetores do GLP1 (ARGLP1) no controlo metabólico e do peso, este é o primeiro que reflete a realidade portuguesa.

Objetivo: Avaliar retrospectivamente a efetividade do tratamento de doentes com DM tipo 2 com ARGLP1 durante 24 meses de exposição.

Material e métodos: Foi usada uma amostra de conveniência de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1 seguidos em consulta externa de endocrinologia num hospital central de Portugal. Os dados relativos a antecedentes pessoais, parâmetros biométricos, metabólicos e perfil tensional foram colhidos na data de início da terapêutica com ARGLP1 e nas consultas subsequentes. Seguidamente foram analisados, categorizando-os em três intervalos de tempo de exposição: dos 3 aos 8 meses [3-8 meses], dos 9 aos 14 meses [9-14 meses] e dos 15 aos 24 meses [15-24 meses].

Resultados: Verificou-se redução significativa da hemoglobina glicada de $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] e melhoria dos valores médios de *low density lipoprotein* em $8,72 \pm 15,02$ mg/dL aos [15-24 meses] de tratamento com os ARGLP1. A pressão arterial sistólica reduziu significativamente em $7,6 \pm 15,7$ ao fim de [3-8 meses] de tratamento. Os doentes perderam em média $4,36 \pm 4,55$ kg (aproximadamente 5% do peso inicial) ao fim de [3-8 meses], perda que se manteve equivalente até aos [15-24 meses] de tratamento. A maioria dos efeitos adversos observados foram de causa gastrointestinal (15,9%), sendo que 25% suspenderam o tratamento por todas as causas.

Discussão/Conclusão: Este estudo de vida real vem corroborar a efetividade dos ARGLP1 no controlo metabólico e do peso corporal. Mais estudos serão necessários para avaliar se este efeito se mantém para além dos 24 meses.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, agonistas dos receptores da GLP1

Keywords: diabetes mellitus, type 2; GLP1 receptor agonists

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde epidemiologicamente relevante nos países desenvolvidos e apresenta impacto clínico, social e económico significativo a médio e longo prazo. Segundo o Relatório do Observatório Nacional de Diabetes, a prevalência estimada da DM em Portugal é de 13,1% na população entre os 20 e 79 anos, sendo que 7,4% já foram diagnosticados e 5,7% ainda não têm o diagnóstico.¹

Apesar dos avanços no tratamento da DM, este constitui um desafio importante, não só pelo carácter

progressivo da doença, como pelo enraizamento de hábitos de vida pouco saudáveis, nomeadamente na alimentação e no exercício físico. De acordo com as mais diversas recomendações, a metformina é considerada o fármaco de 1ª linha na terapêutica da DM.²⁻⁵ Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (GLP1) foram disponibilizados para o tratamento da DM em 2007. Esta classe de fármacos atua através de vários mecanismos, incluindo a estimulação da secreção de insulina dependente da glicemia, a redução do esvaziamento gástrico, do apetite e da libertação de glicagina após as refeições.^{6,7} O GLP1 é produzido pelo intestino delgado em resposta a nutrientes e ativa o recetor do GLP1 expresso em inúmeros tecidos. Na DM tipo 2, a resposta pancreática ao GLP1 parece estar diminuída, o que pode, entre outros fatores, relacionar-se com redução da secreção pós-prandial de GLP1 nestes doentes.⁸

Vários ensaios clínicos demonstraram os efeitos dos agonistas do GLP1 (ARGLP1) no controlo da glicemia, na perda ponderal, na redução da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico. Apesar de existirem

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São João do Porto, ACeS Grande Porto V – Porto Ocidental

2. Professora Associada da Universidade Fernando Pessoa

3. Assistente de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

4. Professor Auxiliar Convidado do Mestrado Integrado de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

também vários estudos a nível internacional, este é o primeiro estudo publicado refletindo a realidade portuguesa.

Com este estudo pretendeu-se avaliar retrospectivamente e até um período de 24 meses, o controlo metabólico, incluindo a hemoglobina glicada e o perfil lipídico, o perfil tensional e a variação ponderal de uma amostra de conveniência de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1, seguidos em consulta externa de endocrinologia de um hospital central em Portugal. Como objetivos secundários foram determinadas as proporções de doentes diabéticos medicados com ARGLP1 com queixas de efeitos adversos e de doentes que suspenderam o tratamento por todas as causas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como retrospectivo, observacional e descritivo, decorreu em hospital central em Portugal e incidiu sobre a população de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1, seguidos em consulta externa do serviço de endocrinologia. Foi usada uma amostra de conveniência obtida a partir da sinalização de doentes com consulta médica no período de setembro a dezembro de 2018. A informação foi recolhida durante os meses de novembro de 2018 a janeiro de 2019, consultando os processos clínicos do *SClínico*[®] hospitalar e/ou, se necessário, dos registos em papel. Foram incluídos doentes de ambos os sexos com DM tipo 2 tratados com ARGLP1 e excluídos todos aqueles (1) sem consultas de seguimento ao fim de três ou mais meses de tratamento e (2) com registos clínicos insuficientes.

As variáveis colhidas incluíram: (1) dados demográficos - sexo e idade ao início do tratamento com ARGLP1; (2) antecedentes pessoais - hipertensão

arterial (HTA), dislipidemia, retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética, evento cerebral vascular, doença cardíaca isquémica e doença arterial periférica com critérios de diagnóstico prévios ao início do tratamento (ver critérios no parágrafo seguinte e no Quadro I);⁹⁻¹⁸ (3) parâmetros biométricos - altura, peso, índice de massa corporal (IMC); (4) parâmetros metabólicos - hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol total, colesterol *high density lipoprotein* (HDL) e *low density lipoprotein* (LDL) e triglicérides; (5) perfil tensional; (6) tipo de ARGLP1 utilizado - liraglutide, exenatide ou dulaglutide - dose, tempo de exposição e tipo de efeitos indesejados registados; (7) terapêutica com antidiabéticos orais (ADO) e, nos casos afirmativos, o(s) tipo(s) de ADO (metformina, sulfonilureias, tiazolidinediona, inibidores do *sodium/glucose co-transporter* (SGLT2)); (8) terapêutica com insulina e, nos casos afirmativos, dose total diária; (9) terapêutica com anti-hipertensores (presente ou ausente, fármaco e dose); (10) terapêutica com anti-dislipidémicos (presente ou ausente, fármaco e dose); (11) otimização de terapêutica com ARGLP1, ADO, anti-hipertensores e/ou anti-dislipidémicos (registando alterações de dose, substituição ou adição de novos fármacos).

Relativamente ao diagnóstico de comorbilidades, designadamente o de dislipidemia, este foi considerado em todos os doentes tratados com medicação anti-dislipidémica ou com valores de LDL sanguíneos acima dos 70 mg/dL, tendo em conta que todos os doentes da amostra apresentavam pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (para além da DM) e atendendo às normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) de 2017.¹¹ Os critérios adotados para o diagnóstico das restantes comorbilidades estão anotados no Quadro I.

Quadro I. Caracterização da amostra no momento T0.

Variáveis (unidade)	Proporção ^a / Média ^b	Desvio Padrão
Demográficas		
Sexo feminino (%)	63,6 ^a	-
Idade (anos)	60,5 ^b	9,6
Duração da DM (anos)	15,4 ^b	8,3
Biométricas, metabólicas, e perfil tensional		
IMC (kg/m ²)	35,2 ^b	4,3
Peso (kg)	92,2 ^b	14,5
HbA1C (%)	8,5 ^b	1,2
LDL (mg/dL)	94,2 ^b	31,7
TAS (mmHg)	149,8 ^b	20,2
TAD (mmHg)	80,5 ^b	9,8
Comorbilidades		
Dislipidemia ψ (%)	90,9 ^a	-
Hipertensão arterial f (%)	88,6 ^a	-
Retinopatia diabética ** (%)	81,8 ^a	-

AVC ou AIT (%)	79,5 ^a	-
Doença arterial periférica ¶¶ (%)	79,5 ^a	-
Neuropatia diabética ¶¶ (%)	77,3 ^a	-
Doença coronária aguda ¶¶ (%)	77,3 ^a	-
Nefropatia Δ (%)	70,5 ^a	-
Medicação antidiabética		-
ADO (%)	84,1 ^a	-
Metformina (%)	79,5 ^a	-
Sulfonilureias (%)	13,6 ^a	-
Inibidores da SGLT2** (%)	15,9 ^a	-
Insulina (%)	65,9 ^a	-

Legenda: ADO – antidiabéticos orais; AIT – acidente isquêmico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; HbA1C – hemoglobina glicada; IMC – índice de massa corporal; LDL – *low density lipoprotein*; SGLT2 – *sodium/glucose co-transporter*; TAD – tensão arterial diastólica; TAS – tensão arterial sistólica. Notas: ¶Fração LDL \geq 70mg/dL ou a fazer medicação anti-dislipidêmica.¹¹ ¶Tensão arterial acima de 140/90 mmHg ou a fazer medicação anti-hipertensora.¹⁰ ¶¶Segundo critérios da *American Diabetes Association*.¹² ¶¶Segundo critérios da *European Society of Cardiology*.¹⁸ ¶¶Parestesias ou alteração da sensibilidade dos pés, usando o monofilamento de 10 g de *SemmesWeinstein*.¹⁴ ¶¶ Enfarte, angina, antecedentes de angioplastia coronária.^{16,17} Δ Excreção urinária de albumina > 30 mg em urina de 24 horas ou > 30 µg/mg creatinina em amostra de urina ocasional e/ou taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m².¹³

As variáveis foram colhidas a partir da consulta na qual se propôs terapêutica com ARGLP1 (momento designado como T0) e nas consultas subsequentes, até um período máximo de 24 meses. Os dados recolhidos nas consultas subsequentes foram analisados categorizando em três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1: dos 3 aos 8 meses [3-8 meses], dos 9 aos 14 meses [9-14 meses] e dos 15 aos 24 meses [15-24 meses].

Por forma a assegurar confidencialidade, foi atribuída a cada doente código numérico gerado em ficheiro do *Microsoft Excel*® 2016, distinto daquele onde foram registados e tratados os dados clínicos. A análise estatística foi efetuada no *statistical package for the social sciences* (SPSS®). Todas as variáveis quantitativas foram sumariadas através de estatística descritiva (média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo) e as variáveis qualitativas através do cálculo de frequências absolutas (*n*) e relativas (%). As variáveis em cada intervalo de tempo de exposição foram comparadas através de testes paramétricos ou não paramétricos, dependendo do tipo de distribuição das variáveis individuais ou transformadas. Os valores de *p* foram calculados assumindo um intervalo de confiança (*IC*) de 95%.

O projeto de investigação obteve parecer favorável da comissão de ética a 27 de agosto de 2018.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra de conveniência foi constituída por 57 doentes, nove dos quais foram excluídos por não terem consulta de seguimento nos três meses subsequentes à data de início da terapêutica com ARGLP1 e quatro casos por registos clínicos insuficientes. Dos 44 doentes estudados, 63,6% eram do sexo feminino, a idade média foi de 60,5 anos e a duração média

da DM de 15,4 anos. À data de início da terapêutica com ARGLP1 (tempo zero – T0) a grande maioria dos doentes apresentava comorbilidades (Quadro I), sendo que 90,9% apresentava dislipidemia e 88,6% tinha HTA.⁹⁻¹⁸

Da amostra analisada, 84,1% dos doentes estavam medicados com ADO e a insulina estava presente em cerca de dois terços da amostra. A proporção de doentes da amostra medicados com insulina e ADO foi de 50%. Todos os doentes com HTA faziam tratamento farmacológico com anti-hipertensores. Dos doentes com dislipidemia, 75% tomavam medicação anti-dislipidémica. Todos os doentes com registos biométricos tinham IMC \geq 25 kg/m², 9,1% com excesso de peso, a maioria com obesidade classe I (31,8%) e II (29,5%) e 11,4% com obesidade classe III (em 18,2% dos casos, esses dados estavam omissos, no que toca ao peso e/ou à altura).

Efeitos do tratamento com ARGLP1

Dos 44 doentes da amostra, a maioria teve consulta de seguimento após [3-8 meses] de tratamento (90,6%), 63,6% foi avaliada entre os [9-14 meses] e cerca de metade dos doentes (47,7%) foi avaliada entre os [15-24 meses] de exposição. Mais de metade dos doentes fez tratamento com liraglutide (54,6%), 38,6% com exenatide semanal e em três casos (6,8%) não foi possível saber qual o ARGLP1 utilizado. Dos que fizeram tratamento com liraglutide, 79,2% iniciaram com a dose de 1,2 mg/dia (20,8% iniciaram com 1,8 mg/dia) após a titulação a partir dos 0,6 mg/dia, sendo que aos [15-24 meses] de tratamento a maioria estava a fazer 1,8 mg/dia (79,2%). Dos doentes tratados com exenatide, todos iniciaram tratamento com a dose de 2 mg/semana.

Neste trabalho foi possível objetivar melhoria significativa do controlo glicémico nos doentes da

amostra ao longo do tempo. O valor de HbA1C diminuiu em média $0,52 \pm 1,29\%$ após [3-8 meses] de tratamento (p 0,034, IC 95%) e $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] (p 0,003, IC 95%) (Figura 1). Contudo, ao longo do tempo a maioria dos doentes manteve a terapêutica com ADO concomitante, sendo que em apenas um dos casos analisados em cada período de tempo foi possível diminuir a dose ou o número dos ADO. De forma equivalente, não se observou variação estatisticamente significativa da dose total diária de insulina ao longo do estudo (Figura 1).

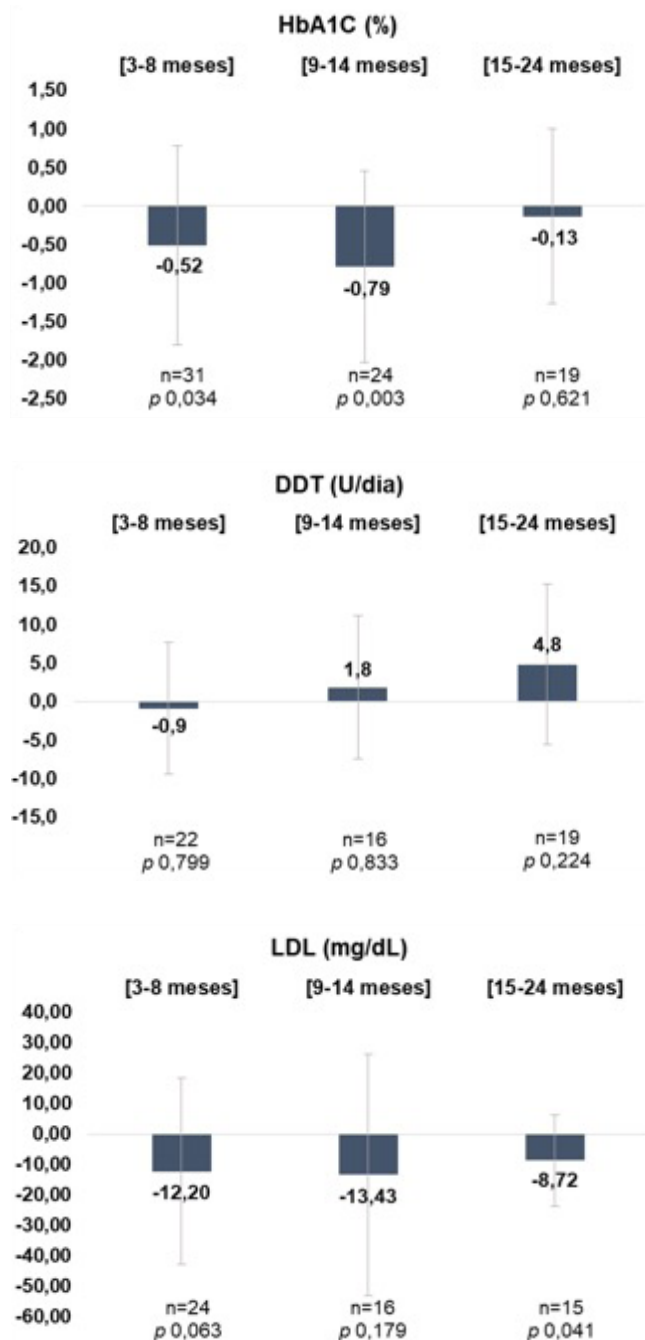


Figura 1. Variação da hemoglobina glicada (HbA1C, %), da dose diária total de insulina (DDT, U/dia) e dos valores de *low density lipoprotein* sanguíneos (LDL, mg/dL) nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.

Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide* 1.

A redução dos níveis de LDL foi estatisticamente significativa aos [15-24 meses] de tratamento ($8,72 \pm 15,02$ mg/dL, p 0,041, IC 95%) (Figura 1). Em apenas um dos casos foi otimizado o tratamento da dislipidemia com medidas farmacológicas (ou seja, adicionando, substituindo ou aumentando a dose do fármaco), sendo que tal ocorreu aos [9-14 meses] de tratamento. Neste trabalho, não foi demonstrada variação estatisticamente significativa no colesterol HDL ou dos triglicerídeos.

Relativamente aos valores da tensão arterial (TA), foi objetivada redução da TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg após [3-8 meses] de tratamento (p 0,027, IC 95%) e $11,4 \pm 20,3$ mmHg após [15-24 meses] (p 0,094, IC 95%). A redução da TA diastólica aos [3-8 meses] de exposição foi de $5,1 \pm 12,3$ mmHg (p 0,054, IC 95%) (Figura 2). Ao longo do estudo, não foi necessário otimizar o controlo da TA com medidas farmacológicas na grande maioria dos casos (93,2%).

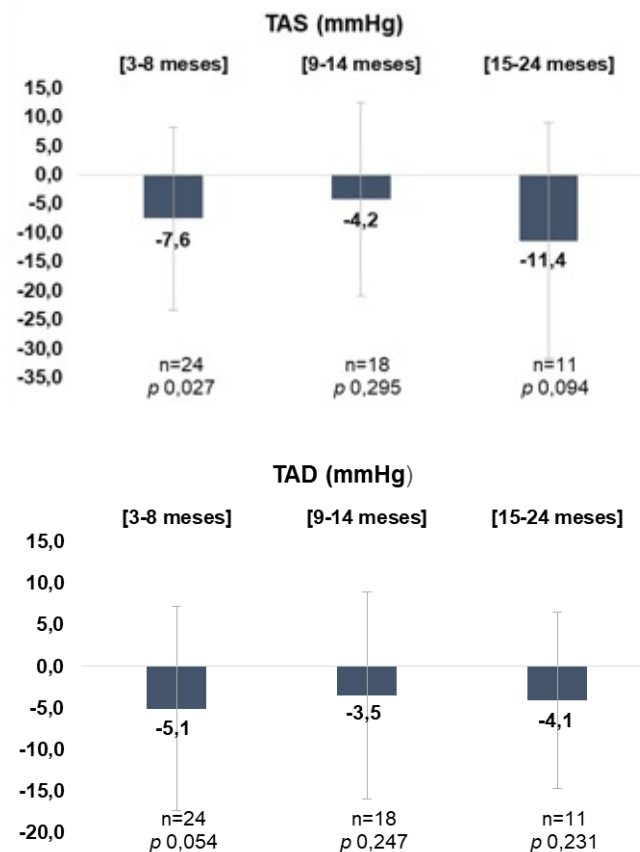


Figura 2. Variação da tensão arterial sistólica (TAS) e diastólica (TAD) em mmHg nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.

Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide* 1.

No que diz respeito ao peso médio corporal objetivou-se redução significativa ($p < 0,001$, IC 95%) de $4,65 \pm 4,75$ kg após [15-24 meses] de tratamento (cerca de 5% do peso inicial), sendo que essa diminuição ocorreu essencialmente entre o [3^o-8^o mês] de tratamento, sem se terem registado grandes

alterações nos restantes intervalos de tempo estudados (Figura 3).

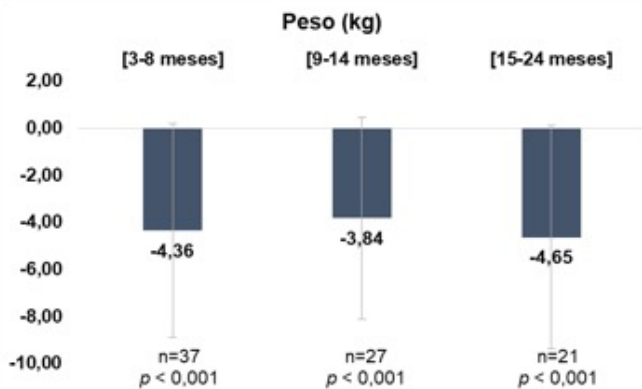


Figura 3. Variação ponderal (kg) nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.

Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide 1*.

Por último, os efeitos adversos foram registados em 20,5% dos casos, destacando-se os efeitos gastrointestinais (15,9%), um caso de erupção cutânea generalizada e um caso não especificado. Em todo o estudo não foram reportados eventos de hipoglicemia associados ao tratamento com ARGLP1. Dos 44 doentes da amostra, 25% suspenderam o tratamento por várias causas: 11,3% pelos efeitos adversos, um caso por fraca adesão ao tratamento, outro por motivo distinto (cirurgia por neoplasia maligna com intercorrências) e 9,1% por motivos omissos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho vão ao encontro dos estudos já publicados, quanto aos efeitos dos ARGLP1 na melhoria do controlo metabólico, perfil tensional e na redução ponderal. Além disso, refletem a evolução de doentes com DM tratados com ARGLP1 em contexto real num hospital central em Portugal.

À semelhança do que foi demonstrado noutros estudos, verificou-se melhoria do controlo glicémico nos doentes que iniciaram tratamento com ARGLP1, neste caso, com redução da HbA1C em aproximadamente 0,8% ao fim de [9-14 meses]. De um modo geral, todos os ARGLP1 são mais eficazes do que outros antidiabéticos no controlo da glicemia, quer em monoterapia ou em associação com um ou mais ADO ou insulina.^{5,19} A meta-análise realizada por *Shyangdan* e colaboradores, baseada em 17 ensaios clínicos controlados e randomizados, comparou os ARGLP1 com placebo ou outro fármaco em pacientes com DM tratados com um ou dois ADO (metformina e/ou sulfonilureias). Em comparação com o placebo, todos os ARGLP1 reduziram a HbA1C em 1%.²⁰ A maioria destes ensaios teve a duração de 8 a 30 semanas. Uma revisão sistemática baseada em 124 estudos de vida real com o liraglutide em doentes com DM demonstrou

redução da HbA1C de 0,9% a 2,2% ao fim de seis meses de tratamento.²¹ No presente trabalho, a menor efetividade no controlo glicémico verificada aos 24 meses de exposição terá relação provável com a natureza progressiva da doença, menor cumprimento terapêutico destes antidiabéticos injetáveis ou com o subtratamento com outros antidiabéticos. O tratamento com ARGLP1 não permitiu diminuir a dose e o número de ADO concomitantes ou reduzir a dose total diária de insulina. Se por um lado estas observações podem estar relacionadas com o carácter progressivo da DM, essa conclusão deve ser encarada com precaução, dado que, para além das limitações do estudo já referidas, há a considerar a amostragem de conveniência e o reduzido número de pacientes avaliados. Vários trabalhos publicados têm demonstrado que os ARGLP1 otimizam o controlo metabólico em doentes sob insulino terapia, mas desconhece-se a tendência destes fármacos para reduzir a dose diária total de insulina.^{22,23} Serão necessárias investigações adicionais para avaliar a otimização do tratamento da DM a longo prazo em doentes tratados com ARGLP1.

Embora estejam descritos efeitos benéficos dos ARGLP1 no sistema cardiovascular, designadamente no controlo da tensão arterial, na melhoria do perfil lipídico e da aterosclerose, desconhecem-se os mecanismos de ação responsáveis, tendo sido sugerido estarem parcialmente associados à redução ponderal durante o tratamento.²⁴⁻²⁶ Globalmente, foi demonstrado que os ARGLP1 diminuem os níveis de colesterol total, do colesterol LDL e dos triglicérides.²⁶⁻²⁸ Neste trabalho, apesar de não se ter verificado melhoria dos perfis de colesterol total, HDL ou triglicérides, o valor de LDL inicial médio (94,2 mg/dL) reduziu em 8,7 mg/dL ao fim de [15-24 meses] de tratamento. Este resultado é comparável com a redução reportada noutros estudos avaliando os efeitos do liraglutide (isoladamente ou em associação com um ou mais ADO ou com a insulina), entre as 26 e 104 semanas, que foi desde -8,89 a -7,73 mg/dL.^{19,27-34} Não será de esperar que a melhoria dos parâmetros lipídicos esteja relacionada com a otimização terapêutica com anti-dislipidémicos, dado que, durante o estudo, isso aconteceu apenas com um doente.

As reduções na TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg e na TA diastólica de $5,1 \pm 12,3$ mmHg após [3-8] meses de tratamento, esta última estatisticamente não significativa (p 0,054, IC 95%), foram equivalentes ou superiores às reportadas nos estudos já mencionados com o liraglutide (-6,70 a -2,10 mmHg)²⁷⁻³⁴ e com o exenatide (-6,20 a -1,30 mmHg).^{19,35-38}

De um modo geral, os ARGLP1 são eficazes na redução de peso tanto em monoterapia como em associação com um ou mais ADO ou insulina.²⁶⁻⁴⁸ Pensa-se que os efeitos dos ARGLP1 na perda ponderal se devam ao atraso no esvaziamento gástrico e

à sua ação no sistema nervoso central, promovendo a saciedade.²⁵ Neste trabalho, a redução ponderal verificada ao fim de [15-24 meses] de tratamento foi de 4,65 kg (cerca de 5% do peso inicial), sendo que essa diminuição ocorreu essencialmente entre o [3^o-8^o mês]. Esta redução foi superior à observada no estudo LEADER que evidenciou perda de 2,3 kg com liraglutide ao fim de 3,8 anos em doentes com DM mal controlada. Contudo, o estudo não refere a evolução ponderal ao longo destes anos.⁴⁹ A perda ponderal avaliada nos estudos de vida real com liraglutide em doentes com DM foi de 1,30 a 8,65 kg.²¹

Relativamente aos efeitos laterais, 25% dos doentes suspenderam o tratamento. De notar que este valor poderá estar subestimado, atendendo às limitações inerentes à amostragem de conveniência que incluiu todos os doentes tratados com ARGLP1 observados durante um período de sinalização. Sendo assim, poderão ter sido excluídos doentes que compareceram à consulta durante este período, que tenham sido anteriormente tratados com ARGLP1 e que tenham suspenso a terapêutica por efeitos adversos não tolerados. A maioria dos efeitos adversos registados foram de natureza gastrointestinal, ocorrendo em 15,9% dos casos, valor muito superior aos reportados noutros estudos, como o estudo LEADER que reporta frequências de 1,6%, 0,7% e 0,6% para náuseas, vômitos e diarreia, respetivamente.⁴⁹⁻⁵² De facto, a frequência dos efeitos adversos varia consoante o ARGLP1, a dose utilizada e a terapêutica concomitante, pelo que vários trabalhos apresentam resultados díspares neste contexto.^{27,34-48}

Neste trabalho não foram registados casos de hipoglicemia. Dado o seu mecanismo de ação dependente da concentração de glicose no sangue, os ARGLP1 raramente se associam a eventos de hipoglicemia, e, quando acontecem, ocorrem em doentes com terapêuticas hipoglicemiantes concomitantes. Estudos em contexto real de consulta reportaram taxas máximas de hipoglicemias ligeiras de 4,4%.^{50,53-57}

Apesar das limitações da atual investigação que se prendem com a natureza retrospectiva e observacional aliada a amostragem de conveniência e reduzido número de doentes avaliados, foi possível corroborar os resultados de outros trabalhos publicados que demonstram o efeito significativo dos ARGLP1, designadamente no controlo metabólico e no peso, nos primeiros anos de tratamento da DM, quando se esgotaram os efeitos benéficos das medidas não farmacológicas preconizadas na consulta de nutrição.

CONCLUSÃO

A utilidade clínica dos ARGLP1 no tratamento da DM tem sido verificada de forma sustentada nos vários estudos já publicados, sendo que este, realizado em Portugal, não é exceção.⁴⁰⁻⁴⁷

Neste trabalho foi demonstrada redução significativa do valor da HbA1C em $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] de tratamento, para além de redução do peso em cerca de 5% do peso inicial após [3-8 meses], variação essa que se manteve até aos [15-24 meses]. Foi também possível objetivar diminuição dos valores da TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg aos [3-8 meses] de tratamento. No que diz respeito aos valores de LDL obteve-se redução de $8,72 \pm 15,02$ mg/dL ao fim de [15-24 meses].

Este estudo português vem corroborar os resultados de outros artigos publicados que demonstram o efeito significativo dos ARGLP1 nos primeiros anos de tratamento da DM. Contudo, serão necessários estudos de maior duração para comprovar os efeitos a longo prazo destes fármacos no controlo metabólico e no IMC dos doentes com DM.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números. O ano de 2015. O relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2015.
- 2- Direção-Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Norma nº 052/2011 de 27/12/2011, atualizada a 27/04/2015.
- 3- Duarte R, Melo M, Silva-Nunes J. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Proposta de Atualização (adaptação do recente “Update” 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2015;10:40-8.
- 4- Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
- 5- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract*. 2015;21:438-47.
- 6- Dungan K, DeSantis A. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. UpToDate. Atualizado a 30/01/2018.
- 7- Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of *glucagon-like peptide-1* on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014;63(1):9-19.
- 8- Visbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active *glucagon-like peptide 1* in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50:609-13.
- 9- Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e classificação da Diabetes mellitus. Norma nº002/2011 de 14/01/2011.
- 10- Direção-Geral de Saúde. Hipertensão arterial: Definição e classificação. Norma nº 020/2011 de 28/11/2011, atualizada a 19/03/2013.
- 11- Direção-Geral de Saúde. Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. Norma nº019/2011 de 28/09/2011, atualizada a 11/05/2017.
- 12- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. 2017 Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:412-418.
- 13- Direção-Geral de Saúde. Prevenção e avaliação da nefropatia diabética. Norma nº 005/2011 de 31/01/2011.
- 14- Direção-Geral de Saúde. Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético. Norma nº 003/2011 de 21/01/2011.
- 15- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089.
- 16- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
- 17- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al*. 2015 ESC. *Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
- 18- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al*. 2017 ESC *Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
- 19- Carvalho D, Silva-Nunes J, Raposo JF, Medina JL, Jácome-de-Castro J, Carrilho F. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2016;11(4):154-66.
- 20- Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. *Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD006423.
- 21- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, *et al*. NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926-33.
- 22- Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, *et al*. JB. DUAL V Investigators Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(9):898-907.
- 23- Montanya E. A comparison of currently available GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1451-67.
- 24- Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:673-88.
- 25- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, *et al*. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:2234-43.
- 26- Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, *et al*. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1056-64.
- 27- D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, *et al*. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:170-8.
- 28- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, *et al*. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.
- 29- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, *et al*. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
- 30- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, *et al*. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
- 31- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, *et al*. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
- 32- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, *et al*. Efficacy and safety of the human *glucagon-like peptide-1* analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
- 33- de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Galan BE, Tack CJ. Durable efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and pronounced insulin-associated weight gain: 52-week results from the Effect of Liraglutide on insulin-associated weight Gain in patients with Type 2 diabetes' (ELEGANT) randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016;279:283-92.
- 34- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, *et al*. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:2234-43.
- 35- Grimm M, Han J, Weaver C, Griffin P, Schulteis CT, Dong H, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*. 2013;125:47-57.
- 36- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, *et al*. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35:252-8.
- 37- Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, *et al*. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-61.
- 38- Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, Zhou M, Griffin PS, Trautmann ME. Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:356-65.
- 39- Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, *et al*. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:431-9.
- 40- Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, *et al*. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:464-73.
- 41- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, *et al*. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35:252-8.
- 42- Garcia-Hernandez P, Arechavaleta-Granell Mdel R, Yamamoto J, Falahati A, Gonzalez-Galvez G. Liraglutide and glimepiride on glycaemic control in type 2 diabetes in the Mexican cohort (LEAD 3). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48:543-8.
- 43- Zang L, Liu Y, Geng J, Luo Y, Bian F, Lv X, *et al*. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomised, active comparator clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):803-11.
- 44- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, *et al*. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
- 45- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, *et al*. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
- 46- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, *et al*. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
- 47- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, *et al*. Efficacy and safety of the human *glucagon-like peptide-1* analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
- 48- Gautier JF, Martinez L, Penforis A, Eschwege E, Charpentier G, Huret B, *et al*. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice - EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther*. 2015;32:838-53.
- 49- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- 50- Mulligan CM, Harper R, Harding J, McIlwaine W, Petrukevitch A, McLaughlin DM. A retrospective audit of type 2 diabetes patients prescribed liraglutide in real-life clinical practice. *Diabetes Ther*. 2013;4:147-51.
- 51- Kaur P, Mishra SK, Mithal A, Saxena M, Makkar A, Sharma P. Clinical experience with Liraglutide in 196 patients with type 2 diabetes from a tertiary care center in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:77-82.

- 52- Lapolla A, Frison V, Bettio M, Dal Pos M, Rocchini P, Panebianco G, *et al.* Correlation between baseline characteristics and clinical *outcomes* in a large population of diabetes patients treated with liraglutide in a real-world setting in Italy. *Clin Ther.* 2015;37:574-84.
- 53- Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M, *et al.* The INITIATOR study: pilot data on real-world clinical and economic *outcomes* in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther.* 2013; 30:1128-40.
- 54- Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. *Diabetes Ther.* 2014;5:193-206.
- 55- Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, *et al.* Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol.* 2013;50:943-9.
- 56- Chiefari E, Capula C, Vero A, Oliverio R, Puccio L, Liguori R, *et al.* Add-On Treatment with Liraglutide Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:468-74.
- 57- Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):411-38.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Joana Barbosa Henriques e Queiroz Machado
joanaqmachado@gmail.com

RECEBIDO: 15 de julho de 2019 | ACEITE: 27 de abril de 2020