



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
RESIDÊNCIA EM CLÍNICA MÉDICA

DÉBORA MARIA DE CARVALHO SARAIVA

Verapamil e diabetes tipo 1: um novo tratamento possível?

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Brasília
2023

DÉBORA MARIA DE CARVALHO SARAIVA

Verapamil e diabetes tipo 1: um novo tratamento possível?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao programa de residência médica em clínica médica do Hospital Universitário de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de especialista em clínica médica.

Orientadora: Dra. Monalisa Ferreira Azevedo

Brasília
2023

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	3
2.	OBJETIVOS	3
3.	METODOLOGIA.....	3
4.	RESULTADOS.....	3
5.	DISCUSSÃO	5
6.	CONCLUSÃO	7

1. Introdução

O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune na qual ocorre um processo de destruição das células beta pancreáticas, resultando em deficiência grave na produção de insulina. Deflagrado o processo autoimune inicial, ocorre a diminuição gradativa e inexorável da massa de células beta, acompanhada da redução drástica da produção endógena de insulina. Dessa forma, o tratamento consiste na reposição de insulina exógena por toda a vida.

Recentemente, surgiram estudos apontando que o Verapamil, medicação utilizada no tratamento da hipertensão arterial, poderia aumentar a sobrevivência das células beta pancreáticas e retardar a evolução do diabetes tipo 1. Os primeiros resultados foram em estudos pré-clínicos em modelos de camundongos, seguido de um estudo piloto em humanos (Ovalle et al, 2018). A possibilidade de se ter uma medicação oral capaz de melhorar a função da célula beta é instigante e promissora. A presente revisão, portanto, tem como objetivo avaliar as publicações mais recentes sobre a aplicação do Verapamil na melhora da função da célula beta pancreática em indivíduos com diabetes tipo 1.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral: Avaliar a aplicação do Verapamil no tratamento do diabetes tipo 1.

2.2. Objetivos específicos: Compreender os mecanismos que explicam a ação do Verapamil na célula beta pancreática.

3. Metodologia

Foram buscados nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science* e *Scielo*, utilizando as palavras-chave: Verapamil AND “type 1 diabetes”. Foram incluídos nessa revisão ensaios clínicos e artigos originais. Foram excluídos artigos que tinham como objetivo avaliar a função do Verapamil na retinopatia diabética e nefropatia diabética.

4. Resultados

Foram encontrados 19 artigos na base de dados *Pubmed* e 11 artigos na base *Web of Science*. Desses, 7 artigos se repetiram em ambas as bases de dados, resultando em um total de 23 artigos. Na base *Scielo* não houve nenhum resultado de busca para as palavras-chave selecionadas.

Foram incluídos nessa revisão sistemática um ensaio clínico randomizado e artigos originais. Também foram avaliados alguns artigos de revisão. Foram excluídos 12 artigos, pois não se relacionavam ao tema.

Ovalle et al (2018) demonstrou pela primeira vez em humanos que o Verapamil tem uma ação protetiva sob a função das células beta pancreáticas. Esse resultado veio a partir de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo,

que testou a ação do Verapamil na melhora das células beta pancreáticas em adultos com diabetes tipo 1 de início recente. Foram randomizados 26 indivíduos diabéticos, entre 18-44 anos de idade, que tiveram o diagnóstico de diabetes tipo 1 nos últimos 3 meses. Como critérios de inclusão estavam a presença de pelo menos um autoanticorpo associado ao DM1 e dosagem de peptídeo C estimulado $\geq 0,2$ nmol/L. Esses indivíduos foram randomizados em dois grupos. O grupo intervenção recebeu Verapamil oral uma vez ao dia durante 12 meses, juntamente com o tratamento padrão com insulina. O grupo controle recebeu placebo aliado ao tratamento com insulina. A fim de avaliar a função da célula beta pancreática, foram monitorados os níveis de peptídeo C pós teste estimulatório, utilizando a medida da área abaixo da curva (*Area Under the Curve*, AUC) da concentração do peptídeo C ao longo do tempo. Ao final de 12 meses, o grupo que fez uso do Verapamil apresentou maior área abaixo da curva de peptídeo C estimulado, quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, comprovou-se a capacidade do Verapamil em melhorar a função da célula beta pancreática. Como resultados secundários, o grupo do Verapamil apresentou menor aumento nas doses de insulina diária ao longo do tempo e, conseqüentemente, menos episódios de hipoglicemia.

Posteriormente, Xu et al (2022) avaliou os efeitos sistêmicos e celulares do verapamil associados ao diabetes tipo 1. Nele foram confirmados os achados descritos por Ovalle et al (2022) com relação a melhora da função da célula beta com uso do Verapamil. Destaca-se que o benefício do uso dessa droga foi comprovado após um tempo de seguimento mais longo, sendo pelo menos 2 anos. Nesse estudo, também compararam-se os pacientes diabéticos tipo 1 que usaram o Verapamil por 2 anos com os pacientes diabéticos que suspenderam o uso do Verapamil após 1 ano. No grupo dos que suspenderam o uso do bloqueador de canal de cálcio, houve queda nos níveis de AUC de peptídeo C e aumento significativo nas doses necessárias de insulina. Já no grupo que persistiu no uso do Verapamil por 2 anos, os níveis de AUC de peptídeo C e as doses de insulina permaneceram estáveis. Esses dados reforçam o papel do Verapamil na proteção das células beta pancreáticas.

Antes dos estudos em humanos de Ovalle et al (2018) e Xu et al (2022), o Verapamil havia sido testado em modelos de camundongos diabéticos (Xu, 2012) já sugerindo melhora da função da célula beta com o uso dessa droga.

Borowiec et al (2022) apresentou revisão sobre alguns mecanismos que podem explicar a ação do Verapamil na célula beta pancreática. O principal mecanismo parece estar associado à inibição da proteína TXNIP. Essa proteína modula o balanço de redução-oxidação intracelular. Quando em níveis aumentados, torna a célula mais suscetível ao estresse oxidativo, promovendo a apoptose (JUNN et al, 2000). Estudos demonstraram que a proteína TXNIP está aumentada em diabéticos. Em estudos com camundongos, a superexpressão de TXNIP induziu a apoptose das células beta, enquanto a sua deficiência levou à sobrevivência das células beta e prevenção do diabetes. O Verapamil demonstrou ser capaz de reduzir a expressão de TXNIP em células beta de roedores e humanos (XU et al, 2012). Essa inibição ocorre pois o Verapamil bloqueia o canal de cálcio tipo L, o que reduz a concentração de cálcio intracelular, inibindo a transcrição do gene da TXNIP.

TXNIP está localizada principalmente no núcleo, mas sob estresse oxidativo, migra para a mitocôndria, onde interage com a tiorredoxina 2 mitocondrial (SAXENA et al, 2010). A proteína TXNIP inibe a atividade da tiorredoxina, que atua neutralizando os radicais reativos de oxigênio. Isso explica o modo como a superexpressão da TXNIP leva a célula a uma maior suscetibilidade ao estresse oxidativo e apoptose.

Xu et al (2022) avaliou os efeitos do Verapamil na composição de proteínas séricas a fim de encontrar as alterações que ocorriam ao longo do tratamento. Para isso realizou análise proteômica por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem em amostras de soro de pacientes diabéticos antes e depois de 1 ano usando verapamil, comparando com amostras de pacientes diabéticos que usaram o placebo. Nessa análise, a cromogranina A (CHGA) foi a proteína sérica que mais se alterou com o tratamento. No grupo que recebeu Verapamil, a proteína cromogranina A reduziu-se significativamente após um ano de tratamento, atingindo diferença estatística quando comparada aos valores iniciais e ao grupo controle após um ano. No grupo que recebeu placebo, os níveis de cromogranina A se mantiveram estáveis. Foram avaliadas também amostras de soro de indivíduos voluntários saudáveis, sem diabetes. Neles, os níveis de cromogranina A estavam significativamente menores que os níveis de CHGA dos diabéticos tipo 1. Entretanto após um ano de tratamento com verapamil, os níveis de CHGA não apresentaram diferença em relação aos indivíduos saudáveis.

A cromogranina A é uma glicoproteína secretada produzida por células neuroen- dócrinas, estando presente também em grânulos das células beta pancreáticas. O fato de estar elevada em pacientes com DM1 levanta a suspeita de que seus níveis tenham relação com a integridade das células beta. Desse modo, a destruição das células beta, com liberação para o plasma dos grânulos intracelulares explicaria seus níveis séricos elevados. Por outro lado, a redução dos níveis séricos de cromogranina A, ocasionados pelo verapamil, poderiam estar associados, a maior sobrevivência das células beta. Dessa forma, a cromogranina se revelou como possível marcador da resposta terapêutica ao Verapamil ou de progressão de doença.

A dosagem de cromogranina A foi comparada com os dados de área abaixo da curva de peptídeo C estimulado, apresentando com eles relação inversa. Assim, o uso do Verapamil por 1 ano reduziu os níveis de cromogranina A em pacientes diabéticos tipo 1, aproximando do valor de indivíduos saudáveis e, de maneira inversa, melhorou a função da célula beta, ao aumentar a área abaixo da curva do peptídeo C estimulado. Esses resultados corroboram a hipótese de que o Verapamil conseguiria aumentar a sobrevivência da célula beta, retardando a progressão do DM1.

5. Discussão

É notório como o Verapamil, que é uma medicação anti-hipertensiva, comercializada há décadas, demonstrou conseguir melhorar a função das células beta pancreáticas. Apesar do grande avanço na terapêutica do diabetes tipo 1, com a incorporação de tecnologias nas bombas de insulina e aparelhos de monitorização contínua de glicose, ainda há algumas barreiras como a falta de medicações orais e da utilização de tratamentos que levem a preservação das células beta pancreáticas.

A patogênese do diabetes tipo 1 envolve um processo inflamatório e autoimune que culmina na destruição das células beta pancreáticas, produtoras de insulina. Dessa forma, a diminuição progressiva da massa de células beta culmina na deficiência grave de insulina, abrindo o quadro de diabetes tipo 1. O início é marcado em geral por uma fase em que ainda há uma massa de células beta nas ilhotas remanescentes, mantendo ainda uma produção endógena de insulina em baixos níveis. Dessa forma, logo ao diagnóstico, as doses necessárias para reposição de insulina são menores. Essa fase é conhecida como “lua de mel”, com o alcance de controle glicêmico com baixas doses de insulina. Na evolução natural do DM1, ocorre

a redução progressiva da massa de células beta pancreáticas devido ao ataque auto-imune, levando ao aumento gradual nas necessidades diárias de insulina exógena. Tradicionalmente o tratamento do diabetes tipo 1 baseia-se na reposição de insulina. Entretanto, esse tratamento convencional não é capaz de mitigar a perda de células beta, ou aumentar a sua sobrevivência.

O ensaio clínico de Ovalle et al (2018) revolucionou ao ser o primeiro a demonstrar a ação do Verapamil na proteção das células beta em humanos. Nele, o acréscimo do verapamil ao tratamento convencional com insulina melhorou a função das células beta pancreáticas em pacientes com diabetes tipo 1 de início recente. Em consequência, houve menor aumento nas doses requeridas de insulina e menos eventos de hipoglicemia. A diminuição da frequência de hipoglicemia acrescenta na qualidade de vida dos pacientes, assim como significa menos eventos ameaçadores à vida. Também foi tema do ensaio a segurança do verapamil, ao ser utilizado em pacientes diabéticos normotensos. No estudo, nenhum evento cardiovascular adverso foi relatado. Foram monitorizados valores da pressão arterial, frequência cardíaca, intervalo QT, que se mantiveram todos estáveis.

Xu et al (2022) mostrou benefício no uso do Verapamil por pelo menos 2 anos, após um período de seguimento dos pacientes mais longo que o estudo piloto de Ovalle et al (2018). Para avaliação da função endógena da célula beta, utilizou-se o atual padrão-ouro, que consiste na medida da área abaixo da curva do peptídeo C estimulado. Dessa forma, um aumento na medida da AUC do peptídeo C indicava aumento na produção endógena de insulina, enquanto uma diminuição na AUC do peptídeo C traduzia progressão do DM1. De forma interessante, os mecanismos que pudessem explicar a atuação do Verapamil foram bem descritos. A inibição da proteína TXNIP é a via mais estudada. Essa inibição gera um efeito anti-oxidativo e anti-apoptótico nas células beta, aumentando a sua sobrevivência. Além disso, o Verapamil parece exercer um efeito imunomodulador, conforme demonstrado em Xu et al (2022).

Quanto à cromogranina A, surgiram dados favoráveis à sua possível utilização como marcador de resposta terapêutica associada ao verapamil ou mesmo progressão do DM1. O verapamil foi eficaz em reduzir seus níveis, que encontram-se aumentados no DM1 (XU et al, 2022).

Nessa revisão sistemática encontramos como limitação a escassa quantidade de artigos sobre o tema, tendo sido encontrado apenas um ensaio clínico randomizado nas bases de dados pesquisadas. É curioso que não haja muitos ensaios clínicos envolvendo o uso do Verapamil e a função da célula beta pancreática, já que se trata de um tema promissor e que tem bases moleculares bem descritas. O tratamento atual que aumenta a produção endógena de insulina consiste no transplante de pâncreas ou de ilhotas pancreáticas. Entretanto, trata-se de terapêutica invasiva e com riscos inerentes à necessidade de imunossupressão. Nesse sentido, o Verapamil desponta como medicação oral e segura capaz de aumentar a sobrevivência das próprias células beta endógenas.

O estudo piloto de Ovalle et al (2018) testou o uso de Verapamil em diabéticos tipo 1 de início recente, nos últimos 3 meses. Dentre os critérios de inclusão havia a presença de peptídeo C pós teste estimulatório $\geq 0,2$. Isso pressupõe que os pacientes testados ainda tinham reserva pancreática de células beta que pudessem responder ao estímulo do Verapamil. Fica a dúvida, entretanto, se haveria uma janela de oportunidade para obter os benefícios do uso do Verapamil, ou se pacientes com DM1 com maior duração de doença teriam algum benefício com a associação dos bloqueadores de canal de cálcio.

Por fim, faltam estudos com amostra com número maior de pacientes para fortalecer os achados dos estudos citados nesta revisão.

Além do diabetes tipo 1, foram realizados alguns ensaios clínicos para avaliar a ação do Verapamil no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Wang et al (2022) descreveu em um ensaio clínico randomizado, que o acréscimo de R-Verapamil à terapêutica com metformina acarretou em melhor controle glicêmico, com diminuição da HbA1c e diminuição na glicemia de jejum. Yin et al (2017) publicou estudo retrospectivo que comparou a incidência de diagnóstico de diabetes tipo 2 em dois grupos de indivíduos, após randomização. Foi relatado que no grupo que fez uso do verapamil houve menor incidência de diabetes tipo 2 quando comparado ao grupo que fez uso de outros tipos de bloqueadores de canais de cálcio. As explicações para a melhora do controle glicêmico no diabetes tipo 2 também envolvem um melhor funcionamento das células beta pancreáticas, assim como uma provável ação do Verapamil aumentando a sensibilidade à insulina.

6. Conclusão

Os resultados testados em humanos, apontam para o benefício da utilização do Verapamil no diabetes de início recente. Novos estudos com amostras maiores e acompanhamento mais longo são importantes para a confirmação dos dados.

Referências

OVALLE, Fernando et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nature medicine*, v. 24, n. 8, p. 1108-1112, 2018.

XU, Guanlan et al. Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes*, v. 61, n. 4, p. 848-856, 2012.

XU, Guanlan et al. Exploratory study reveals far reaching systemic and cellular effects of verapamil treatment in subjects with type 1 diabetes. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 1159, 2022.

BOROWIEC, Agnieszka Magdalena et al. TXNIP inhibition in the treatment of diabetes. Verapamil as a novel therapeutic modality in diabetic patients. *Medicine and Pharmacy Reports*, v. 95, n. 3, p. 243, 2022.

JUNN, Eunsung et al. Vitamin D3 up-regulated protein 1 mediates oxidative stress via suppressing the thioredoxin function. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 12, p. 6287-6295, 2000.

SAXENA, Geetu; CHEN, Junqin; SHALEV, Anath. Intracellular Shuttling and Mitochondrial Function of Thioredoxin-interacting Protein 2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 6, p. 3997-4005, 2010.

WANG, Chih-Yuan et al. A randomized controlled trial of R-form verapamil added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 107, n. 10, p. e4063-e4071, 2022.

YIN, Ti et al. Verapamil use is associated with reduction of newly diagnosed diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 102, n. 7, p. 2604-2610, 2017.