



André Ferreira Gonçalves

ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÓNICA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professora Doutora Leonor Martins Almeida, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

André Ferreira Gonçalves

ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM DOENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÓNICA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Professora Doutora Leonor Almeida, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Professor Orientador

(Professora Dra.^a Leonor Martins Almeida)

O Aluno

(André Ferreira Gonçalves)

Eu, André Ferreira Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009749, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 07 de Julho de 2015

Assinatura:

Índice

1	Introdução.....	4
2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e Doença Renal Crónica.....	5
2.1	Patogénese da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	5
2.2	Patogénese da Doença Renal Crónica.....	6
3	Monitorização da função renal na doença renal crónica.....	8
4	CrITÉrios de Diagnóstico.....	9
4.1	Diabetes Mellitus Tipo 2.....	9
4.2	Doença Renal Crónica.....	9
5	Terapêutica Farmacológica na DM2.....	10
6	Terapêutica dos antidiabéticos orais em doentes com doença renal crónica.....	10
6.1	Biguanidas.....	10
6.2	Sulfonilureias.....	12
6.3	Análogos da Meglitinida (Glinidas).....	13
6.4	Inibidores da Alfa - Glicosidase Intestinal.....	14
6.5	Tiazolidinedionas.....	15
6.6	Fármacos Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4).....	16
6.7	Inibidores do Co-Transportador de Sódio e Glicose 2 (SGLT 2).....	17
7	Conclusão.....	18
8	Referências bibliográficas.....	19

Lista de Abreviaturas

DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
(HbA1c)	Hemoglobina Glicada
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
MDRD	Fórmula da Dieta Modificada na Doença Renal (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)
CKD-EPI	Grupo <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
OREDIA	<i>Observation of Patients with Renal Disease and Diabetes</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
ADA	Sociedade Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
DPP-4	Fármacos Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (<i>Dipeptidyl Peptidase 4</i>)

Resumo

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) apresenta uma grande incidência em todo o mundo, e apesar dos inúmeros avanços registados tanto ao nível do diagnóstico, tratamento e prevenção de complicações, é um problema que continua a aumentar. Isto leva a que seja considerada um problema “major” de saúde pública.

A DM2 é uma doença metabólica de etiologia multifatorial, com consequências nefastas a nível pessoal, social e económico devido às inúmeras complicações associadas à doença. Uma das complicações mais comuns é a doença renal crónica, sendo que cerca de 50% dos novos casos desta doença são uma das consequências da Diabetes *Mellitus*. O número de pessoas que sofrem de doença renal crónica e DM2 está a aumentar rapidamente devido ao aumento da incidência desta doença e a uma maior longevidade dos doentes diabéticos como resultado da melhoria das terapêuticas implementadas.

As opções terapêuticas para a DM2 são muito variadas. No entanto, estas opções para doentes que sofrem igualmente de doença renal crónica estão bastante diminuídas, devido às alterações que ocorrem na *clearance* dos fármacos e em outros processos farmacocinéticos causados pela insuficiência renal.

Palavras-chave: Antidiabéticos Orais, Doença Renal Crónica, Diabetes *Mellitus* tipo 2

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) presents itself with high incidence throughout the world, and although many advances have been made in diagnostic, treatment and complication prevention, it is a rising problem. This makes it a major public health problem.

DM2 is a metabolic disease of multifactorial etiology, with disastrous consequences on a personal, social and economic level, due to the numerous complications associated with the disease. One of the most common complications is chronic kidney disease, of which around 50% of all new cases are caused by Diabetes Mellitus. The number of people suffering from chronic kidney disease and DM2 is increasing rapidly due to the growing incidence of this disease and to a longer longevity of diabetic patients, as a result of treatment improvements.

Therapeutic options for DM2 treatment are diverse. However, treatment options for patients suffering at the same time from chronic kidney disease are greatly reduced due to changes that occur during drug clearance and on other pharmacokinetic processes caused by kidney failure.

Keywords: Oral Antidiabetic Drugs, Chronic Kidney Disease, Type 2 Diabetes Mellitus

I Introdução

A Diabetes *mellitus* pode definir-se como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por um estado de hiperglicemia que pode resultar de defeitos na secreção de insulina, defeitos na ação da insulina ou uma combinação de ambos. As elevadas glicémias que o diabético apresenta de forma crónica, são consideradas como a principal causa do aparecimento de complicações a longo prazo, como retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença coronária e hipertensão arterial. Os dois tipos de diabetes mais comuns são a Diabetes *mellitus* tipo 1, dependente de insulina, e a Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), sendo esta a mais comum e não dependente de insulina ⁽¹⁾.

Vários estudos têm sido conduzidos com o intuito de quantificar o impacto de um controlo rigoroso da glicémia na mortalidade e morbilidade. Estes estudos têm demonstrado uma clara associação entre esse controlo e uma redução da ocorrência de eventos microvasculares (nos quais se engloba a doença renal crónica). No entanto, se o controlo da glicémia, *de per si* já é um desafio, torna-se ainda mais complicado nos doentes renais crónicos devido a alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica da insulina e dos fármacos antidiabéticos orais ⁽²⁾.

A Diabetes *mellitus* é reconhecida como a principal causa de doença renal crónica e esta patologia, tal como a doença, em particular, a DM2, também constituiu um problema “major” de saúde pública e a sua prevalência tem vindo a aumentar globalmente, sendo parte deste aumento atribuído tanto à epidemia de obesidade como à DM2. Os fármacos antidiabéticos orais constituem a base da terapêutica para a maioria dos doentes com DM2⁽³⁾.

A prevalência da Diabetes em Portugal aumentou 1.3% de 2009 para 2013, isto devido ao impacto do envelhecimento da população. A prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos em 2013 foi de 13.0%, sendo que se estima que 5.7% ainda não estão diagnosticados. No que à incidência diz respeito, por 100000 habitantes, no ano de 2000 verificavam-se 377.4 novos casos, um valor inferior aos 557.1 verificados em 2013. O número de óbitos relacionados com a Diabetes também tem aumentado desde o início do milénio, situando-se nos 4867 em 2012, um número superior aos 3133 verificados em 2000. O número de internamentos nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, em que a Diabetes se assume como diagnóstico principal, apresenta uma tendência de crescimento nos últimos cinco anos (40%), e os internamentos devido a manifestações renais chegam a atingir os 10%, sendo a média cerca de 7%. Além disso verifica-se que a prevalência da Diabetes nas pessoas com doença renal crónica que se

encontram a fazer diálise peritoneal, hemodiálise ou terapêutica de substituição renal se situa muito próxima dos 30%, o que demonstra a ligação existente entre estas duas patologias. O consumo de medicamentos para a Diabetes aumentado significativamente ao longo dos últimos anos, em toda a Europa, em termos da Dose Diária Definida /1 000 habitantes/dia. As razões apontadas para esta dinâmica são, para além do aumento da prevalência da doença, o aumento do número e da proporção de pessoas tratadas, bem como as dosagens médias utilizadas nos tratamentos. Sendo que a dose diária definida em Portugal apresentou uma variação de 16% entre 2000 e 2011⁽⁴⁾.

2 Diabetes mellitus tipo 2 e Doença Renal Crónica

2.1 Patogénese da Diabetes mellitus tipo 2

A DM2 diz respeito a um conjunto de doenças metabólicas associadas a alterações do metabolismo da glucose, que afeta uma grande parte da população mundial, cujo diagnóstico ocorre geralmente após os 40 anos de idade, mas pode ocorrer mais cedo, associada à obesidade, principalmente em populações com elevada prevalência da doença. A sua incidência tem vindo a aumentar significativamente, existindo projeções que levam a crer que ela possa duplicar até ao ano 2030, sendo a obesidade, o sedentarismo e a predisposição genética os fatores subjacentes apontados como mais relevantes⁽⁵⁾.

As manifestações metabólicas da DM2 incluem hiperglicemia, que pode resultar de várias causas nomeadamente: i) resistência à insulina nos tecidos periféricos, tecidos alvo da insulina (fígado, tecido adiposo e músculo esquelético); ii) secreção inadequada (retardada\insuficiente) de insulina; iii) supressão da secreção do glucagon (agente hipoglicemiante) em resposta à glucose ingerida; iv) aumento da secreção hepática de glucose. Em resumo, a DM2 envolve pelo menos dois mecanismos patogénicos primários: o primeiro relacionado com a disfunção das células β dos ilhéus de Langerhans, donde resulta a redução da secreção de insulina e a supressão inadequada da secreção de glucagon; o segundo, diz respeito à resistência periférica à insulina, resultando numa diminuição nas respostas metabólicas à insulina (diminuição da produção de glicogénio no músculo esquelético, aumento da secreção de ácidos gordos livres no tecido adiposo). Também a obesidade, sedentarismo e predisposição genética (fator importante) parecem estar diretamente envolvidos no aparecimento da DM2^(6,7).

O controlo rigoroso da glicémia é essencial para evitar as complicações a longo prazo da hiperglicemia. De facto, está estabelecido que o grau de controlo dos níveis de glicemia está diretamente relacionado com o risco de aparecimento de complicações e o seu

controle rigoroso pode reduzir o risco de desenvolvimento ou progressão da retinopatia, nefropatia e neuropatia. Este controle passa, numa primeira fase, por medidas não farmacológicas que incluem uma alimentação saudável e a prática de exercício físico e só numa segunda fase, se necessário, se recorre à terapêutica medicamentosa ⁽⁵⁾.

As medidas preventivas em adultos com DM2 têm vindo a melhorar bastante nos últimos anos, o que se tem refletido num melhor controle da doença. Estudos comparativos realizados nos Estados Unidos da América relativamente à taxa de ocorrência de complicações relacionadas com a diabetes entre 1990 e 2010, permitiram concluir que a ocorrência de todas as cinco principais complicações (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputações, doença renal crónica e morte por crise hiperglicémica) sofreram declínios, com destaque para o enfarte agudo do miocárdio e a morte por crise hiperglicémica. De relevar que a doença renal crónica foi a complicação em que se verificou um menor decréscimo, o que demonstra os cuidados especiais que devem ser dados a estes doentes. Apesar da ocorrência de complicações relacionadas com a diabetes terem sofrido um declínio substancial nestas duas décadas, uma grande carga da doença persiste devido ao aumento contínuo da sua prevalência ⁽⁶⁾.

Sabe-se ainda que a diabetes é uma doença subdiagnosticada, e que existirão cerca de 175 milhões de pessoas que desconhecem que possuem a doença. A diabetes provocou 5,1 milhões de mortes em 2013, ou seja, a cada seis segundos morre uma pessoa devido à diabetes ⁽⁴⁾.

2.2 Patogénese da Doença Renal Crónica

A Nefropatia diabética é uma das graves complicações da diabetes mellitus, e é a principal causa de doença renal crónica, a sua prevalência tem sofrido um aumento a nível mundial. É uma doença crónica caracterizada por proteinúria, hipertrofia glomerular, diminuição da filtração glomerular e fibrose renal com perda da função renal. A causa exata que origina a nefropatia diabética é desconhecida, contudo existem alguns mecanismos que se pensam estar envolvidos: i) hiperglicémia, por desregulação e ativação de diversas vias metabólicas e por estimulação da oxidação da glicose, produzindo espécies reativas de oxigénio; ii) produtos de glicosilação, a acumulação dos quais contribuem para a alteração e perda progressiva da função renal; iii) proteína cinase C, cuja ativação origina disfunção endotelial respostas inflamatórias; iv) stress oxidativo que pode originar a modificação oxidativa de biomoléculas e ativação da proteína cinase C ⁽⁹⁾.

A DM2 é a principal causa de doença renal crónica em todo o mundo, mas os doentes que sofrem de doença renal crónica de outras etiologias também podem desenvolver DM2. A monitorização e o controlo desta doença em doentes com insuficiência renal é um processo extremamente complexo que exige uma abordagem específica para cada caso. De facto, a função renal piora com a existência de anomalias na homeostase da glicose, afetando a secreção, *clearance* e sensibilidade do tecido periférico à insulina ⁽¹⁰⁾.

A ocorrência da doença renal crónica representa um desafio no tratamento da DM2, já que a insuficiência renal pode alterar vários processos farmacocinéticos dos fármacos, entre os quais se destaca a *clearance*, que pode: aumentar a toxicidade de fármacos, aumentar a ocorrência de interações medicamentosas ou ainda ineficácia da terapêutica. Existe uma grande diversidade de antidiabéticos orais disponíveis para o tratamento da DM2, com os mais variados mecanismos de ação e perfis farmacocinéticos, e embora todas as classes possam ser usadas quando existe uma insuficiência renal ligeira, as opções terapêuticas para doentes com insuficiência renal moderada a grave são ainda limitadas ⁽¹⁰⁾.

Muitas terapêuticas específicas usadas na insuficiência renal também influenciam a terapêutica farmacológica da diabetes em pacientes urémicos. Muitos dos doentes urémicos com DM2 precisam de insulina, embora, parte desses doentes também pode ser tratada com antidiabéticos orais. No entanto, como nestes doentes a função renal se encontra alterada, as possibilidades terapêuticas são limitadas uma vez que pode ocorrer acumulação de alguns agentes orais e/ou metabolitos dos mesmo devido à reduzida taxa de filtração glomerular ⁽²⁾.

O metabolismo da insulina também se encontra alterado em doentes urémicos, já que os dois órgãos principais que eliminam a insulina são o fígado e o rim. Em indivíduos saudáveis a insulina produzida nas células β dos ilhéus de Langerhans, no pâncreas, vai ser secretada no sistema portal, irá sofrer um efeito de primeira passagem no fígado no qual 50% é metabolizada e degradada, restando unicamente 25% que irá ser metabolizada nos rins. Cerca de 60% da insulina na corrente sanguínea é filtrada pelo glomérulo e cerca de 40% é ativamente secretada para os túbulos renais. A maioria da insulina nos túbulos é reabsorvida nos túbulos proximais por endocitose e é metabolizada em aminoácidos, apenas 1% é secretada intacta. No entanto em doentes diabéticos que recebem insulina exógena (administrada por via parenteral ou subcutânea), o metabolismo renal desempenha um papel mais importante, uma vez que não existe o metabolismo de primeira passagem no fígado, logo os doentes que sofram de doença renal crónica e DM2 que necessitem da administração de insulina exógena vão necessitar de menores doses de insulina devido à menor *clearance* da insulina. No entanto a degradação da insulina só é afetada quando existe

disfunção renal grave, ou seja, para valores de taxa de filtração glomerular inferiores a 15-20 ml/min, já que até esta fase a diminuição da degradação da insulina é compensada pela secreção tubular ⁽¹¹⁾.

Como já referido anteriormente, um controlo rigoroso da glicémia, permite reduzir a ocorrência de complicações relacionadas com a diabetes entre as quais a doença renal crónica, que pode ser efetuado através da monitorização periódica da hemoglobina glicada (HbA1c), que facilita o acompanhamento da eficácia da terapêutica antidiabética. No entanto, este método apresenta alguns problemas em doentes urémicos, já que a ureia se pode ligar à hemoglobina e dar origem à chamada hemoglobina carbamylada, o que pode levar a falsos aumentos da HbA1c. Não obstante as limitações de medição da HbA1c, este método é considerado útil na monitorização dos valores glicémicos mesmo em falência renal ^(2, 12).

3 Monitorização da função renal na doença renal crónica

A monitorização da função renal nos doentes com doença renal crónica faz-se geralmente através da determinação da taxa de filtração glomerular (TFG). Este parâmetro é utilizado não só para a monitorização da progressão da insuficiência renal, como também para o seu diagnóstico. Um decréscimo significativo da TFG costuma estar associado ao aparecimento de sinais e sintomas de falha renal.

A TFG é determinada frequentemente por cálculo, sendo utilizadas, de forma generalizada, duas fórmulas: a fórmula de Cockcroft-Gault e a fórmula da dieta modificada na doença renal (MDRD). Recomendações mais recentes propõem uma equação mais precisa para estimar a TFG, conhecida como CKD-EPI (do inglês: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ⁽¹³⁾.

A fórmula de *Cockcroft-Gault* foi desenvolvida para calcular a *clearance* da creatinina e como a creatinina sérica é influenciada por fatores como a idade, peso e sexo, devido à sua dependência de massa muscular, o valor obtido deve ser multiplicado por 0.85 quando o doente é do sexo feminino. A fórmula é a seguinte:

$$\text{CICr (ml/min)} = (140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso(Kg)}/72 \times \text{Creatinina sérica(mg/dl)} [\times 0,85 \text{ se mulher}]$$

onde CICr representa a *clearance* da creatinina ⁽¹⁴⁾.

A fórmula MDRD tem por base a avaliação dos efeitos da restrição de proteínas na dieta e um rigoroso controlo da pressão arterial e é a seguinte:

$$\text{TFG (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}^{-1.154} - 1.154 \times \text{idade (anos)} - 0.203 [\times 0,742 \text{ se mulher}] [\times 1.212 \text{ se afrodescendente}]$$

No entanto, esta fórmula tende a subestimar a TFG para valores mais altos, mas é bastante precisa para valores baixos da TFG (<60 ml/minuto) ⁽¹⁴⁾.

De facto, o grupo CKD-EPI publicou em 2009 uma nova equação que é esperada que venha a substituir a atualmente usada, MDRD. A CKD-EPI usa as mesmas variáveis que a MDRD, mas comparativamente apresenta melhor desempenho e previsão do risco. A CKD-EPI tem menos falhas, nomeadamente para TFG > 60 mL/min/1,73m², mantendo contudo uma precisão num nível inferior ao desejado ⁽¹⁵⁾.

Considerando que os doentes com DM2 têm maior risco de sofrerem de problemas na função renal, devem efetuar a monitorização da função renal pelo menos uma vez por ano com determinação da concentração sérica de creatinina e cálculo da TFG usando as fórmulas mencionadas anteriormente, e determinação da razão albumina/creatinina na urina ⁽¹⁶⁾.

4 Critérios de Diagnóstico

4.1 Diabetes Mellitus Tipo 2

Segundo a norma nº2/2001, de 14 de Janeiro de 2011, da Direcção Geral de Saúde, os critérios de diagnóstico são: a) glicémia em jejum > 126 mg/dl; b) sintomas clássicos de descompensação associados a glicémias ocasionais ≥ 200 mg/dl; c) glicémia ≥ 200 mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral, com 75 g de glicose; d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) ≥ 6,5 % ⁽¹⁷⁾.

4.2 Doença Renal Crónica

Existem cinco estádios diferentes da doença renal crónica, tipificados com base principalmente, nos valores obtidos da TFG. Esses diferentes estádios apresentam diferentes reduções da função renal, começando com uma função normal no estádio 1 e evoluindo para uma insuficiência renal crónica terminal no estádio 5 (Tabela 1) ⁽¹⁸⁾.

Tabela 1 : Os Diversos Estádios da Doença Renal Crónica

Estádio	TFG	Descrição
1	< 90	Função renal normal, mas são encontradas anomalias estruturais renais ou marcadores da lesão renal (proteinúria, eritrócitos, cilindros de eritrócitos, etc.) na urina.
2	60 – 89	Ligeira redução da TFG e existência de evidências laboratoriais de lesão renal tais como no estágio 1.
3A	45 – 59	Redução moderada da TFG.
3B	30 - 44	
4	15 - 29	Redução grave da TFG.
5	<15 ou em diálise	Muito grave, insuficiência renal crónica terminal.

5 Terapêutica Farmacológica na DM2

O primeiro passo no tratamento da DM2 é o mais importante e implica medidas não farmacológicas, tais como uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico. Muitas vezes, estas medidas em conjunto com uma eventual perda de peso, se este for excessivo, são o suficiente para prevenir o aparecimento da doença ou manter a diabetes controlada durante anos. Quando estas medidas, só por si, não são suficientes para manter o controlo dos valores da glicémia, é necessário recorrer aos fármacos antidiabéticos orais, quer seja em monoterapia, quer em associações de dois ou mais fármacos. Existem ainda casos em que é necessário adicionar ainda a insulina para que se consiga um controlo adequado da glicémia. É ainda comum a necessidade de medicamentos para controlar a colesterolémia e a pressão arterial ⁽⁴⁾.

O tratamento da DM2 está centrado atualmente, em quatro estratégias essenciais: a) aumentar a secreção endógena de insulina, podendo optar-se quer pelas sulfonilureias, quer meglitinidas ou inibidores da Dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4); b) aumentar a sensibilidade dos tecidos alvos à ação da insulina, através da utilização das biguanidas ou das glitazonas; c) reduzir a taxa de absorção de glicose ao nível do trato gastrointestinal, recorrendo aos inibidores da alfa-glicosidase; d) diminuir a produção hepática de glicose, optando, neste caso, pelas biguanidas, glitazonas ou inibidores da DPP-4 ⁽⁷⁾.

No entanto, as opções de tratamento para doentes que sofrem igualmente de doença renal crónica estão bastante diminuídas devido às alterações que ocorrem na *clearance* dos fármacos e em outros processos farmacocinéticos causados pela insuficiência renal ⁽²⁾.

6 Terapêutica dos antidiabéticos orais em doentes com doença renal crónica

6.1 Biguanidas

A metformina é a única biguanida disponível no mercado, as outras duas moléculas deste grupo, a buformina e a fenformina, foram retiradas devido ao elevado risco de acidose láctica. Apesar das reações adversas mais comuns da metformina serem gastrointestinais, a mais temida é a acidose láctica, embora a sua ocorrência seja bastante rara, sendo até muitas vezes superestimada. Recomendações internacionais consideram a metformina como a primeira escolha no tratamento da DM2 ^(15, 10).

A metformina só atua na presença de insulina e promove a diminuição da produção hepática de glucose por diminuição da gliconeogénese hepática. Como é um agente que promove a sensibilização à insulina, otimiza a captação de glucose pelos tecidos periféricos

na presença de insulina (músculo e fígado). A metformina não causa hipoglicémia nem ganho de peso, que é característico de outros antidiabéticos orais ⁽²⁾.

É uma molécula rapidamente absorvida no intestino delgado, atingindo o seu pico de concentração cerca de duas horas após a administração. Como não se liga às proteínas plasmáticas e não é metabolizada, rapidamente é excretada sem modificações na urina, sendo o seu tempo de meia vida, aproximadamente, de cinco horas. Como não se liga às proteínas plasmáticas pode ser eficientemente removida por hemodiálise, especialmente em doentes que se suspeite de sobredose e para correção da acidose metabólica em doentes com acidose láctica induzida pela metformina ^(2, 10).

De acordo com recomendações do *UK National institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, a dose de metformina administrada deve ser menor na doença renal crónica quando a TFG for inferior a 45 ml/min e deve ser descontinuada em doentes em que a TFG decresça para valores inferiores a 30 ml/min/1.73m². Já de acordo com as recomendações da *US Food and Drug Administration (FDA)*, o uso da metformina está contraindicado quando os níveis de creatinina sérica é maior ou igual a 1.5 mg/dl em homens e 1.4 mg/ml em mulheres. O seu uso é ainda contraindicado quando existem condições associadas à DRC tais como: insuficiência hepática, alcoolismo, insuficiência cardíaca ou ainda historial prévio de acidose láctica ⁽²⁾.

Em resumo, podemos simplificar as recomendações quanto ao uso da metformina em doentes com doença renal crónica, tendo em conta a TFG conforme a tabela 2 ⁽¹⁵⁾:

Tabela 2: Recomendação para a administração de metformina baseada na TFG

TFG (ml/min/1.73m²)	Recomendações
≥60	Não existem contraindicações renais para a metformina, no entanto deve haver uma monitorização anual da função renal;
<60 & ≥45	O uso da metformina continua a ser bem tolerado, devendo ser interrompido o seu uso somente em caso de desidratação ou efeito adverso grave. No entanto, a monitorização da função renal deve ser efetuada a cada 3 – 6 meses;
<45 & ≥30	A prescrição da metformina deve ser efetuada com precaução e em doses inferiores (50%) às normais, devendo ser interrompida a administração em caso de desidratação ou reação adversa grave. A monitorização da função renal deve ser efetuada a cada 3 meses. Não devendo ser iniciados novos tratamentos com este fármaco;
<30	A administração da metformina deve ser interrompida, podendo haver necessidade de ajustar a terapêutica antidiabética. A monitorização renal deve ser rigorosa a cada 6 semanas;

No entanto, estas recomendações não se encontram assim tão estandardizadas, encontrando-se bastantes incoerências entre as informações que constam nas atuais tabelas de prescrição e as evidências que provêm da literatura que suportam que é positiva a relação risco/benefício do uso da metformina em doentes com doença renal crónica moderada. Estas contradições fazem com que não seja tão claro o uso da metformina nestes casos para os médicos prescritores. Evidências (estudo OREDIA) demonstram-nos isso mesmo, a metformina continua a ser bastante usada em doentes com doença renal crónica moderada, ainda que em percentagens inferiores (63%) aos doentes com uma função renal normal (usada em 86% dos casos). No entanto, em doentes com doença renal crónica severa (< 30ml/min/1.73m²) estão também referidos casos (33%) de uso de metformina, o que vai contra as recomendações da literatura, que defende a suspensão imediata ⁽¹³⁾.

6.2 Sulfonilureias

As sulfonilureias são largamente usadas no controlo da DM2 e estão posicionadas como segunda linha de tratamento quando ocorre falha da metformina em monoterapia. Elas estão associadas a um risco elevado de hipoglicémia grave, quando comparadas com a metformina ou terapêuticas de controlo da glicémia mais recentes, um risco que aumenta com a idade e com o decréscimo da função renal. A excessiva mortalidade associada à hipoglicémia confere uma maior importância a esta complicação no doente com doença renal crónica ⁽¹⁵⁾.

As sulfonilureias ligam-se aos respetivos recetores e promovem o fecho dos canais de potássio, dependentes de ATP, nas células β do pâncreas, o que origina um influxo do cálcio e conseqüente estimulação da secreção de insulina. Como esta estimulação da insulina é independente da concentração sanguínea de glicose, estes fármacos podem por vezes causar hipoglicémia, especialmente as sulfonilureias de longa duração de ação. Elas podem também reduzir a gliconeogénese hepática e a glicogenólise, otimizando a captação de glicose pelo fígado e utilização da mesma pelos músculos esqueléticos ⁽¹⁰⁾.

A recomendação do uso das sulfonilureias em doentes com doença renal crónica varia consoante a molécula a que nos referimos, uma vez que todas têm diferentes metabolismos, portanto especificando:

- a) Glibenclamida: é uma sulfonilureia de longa duração de ação (24horas) e é metabolizada no fígado dando origem a dois metabolitos com atividade hipoglicémica, em que 30-60% da excreção é feita na urina. Apesar de nem a glibenclamida nem os metabolitos se acumularem após uma única dose em doentes com doença renal crónica grave, o que leva a crer que existem rotas

complementares de excreção não urinárias, aquando da administração crónica, um ou mais metabolitos podem-se acumular nesses doentes originando um aumento do risco de hipoglicémia. Por esta razão o seu uso deve ser evitado nos estádios 3 – 5 da doença renal crónica ^(2, 10).

- b) Glipizida: é rapidamente e completamente absorvida, apesar de poder ser um pouco retardada na presença de comida. É uma sulfonilureia de curta duração de ação que é completamente metabolizada no fígado em vários metabolitos inactivos. A excreção da glipizida é independente da função renal, uma vez que é completamente metabolizada pelo fígado e de acordo com a *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* é segura e não necessita de qualquer redução da dose em nenhum estágio da doença renal crónica ^(2, 10).
- c) Glimpirida: é completamente absorvida e sofre uma extensa metabolização hepática sendo a excreção preferencialmente renal. De acordo com as recomendações da KDOQI a glimepirida pode ser usada de forma cautelosa e numa dose reduzida (1 mg/dia) em doentes que se encontrem nos estádios 3 – 5 da doença renal crónica. Contudo, encontra-se contraindicada em doentes sob diálise ^(2, 10).
- d) Glicazida: é completamente metabolizada em sete metabolitos inativos cuja via de excreção primordial é a renal, sendo que a insuficiência renal parece ter pouca influência no perfil farmacocinético da glicazida. Observações realizadas não demonstram um aumento na frequência de sintomas hipoglicémicos neste sub-grupo. As recomendações da KDOQI apontam para um uso seguro da glicazida em todos os estádios da doença renal crónica ^(2, 10).

6.3 Análogos da Meglitinida (Glinidas)

As Glinidas são fármacos que estimulam a secreção de insulina, contudo diferem das sulfonilureias pois têm uma atividade insulínica dependente de glicose, estando por esta razão associadas a um menor risco hipoglicémico. Comparativamente às sulfonilureias, as glinidas são caracterizadas por tempos de meia vida mais curtos bem como pela ausência de uma excreção renal significativa ^(2, 15).

- a) Repaglinida: rapidamente absorvida, atinge o pico da concentração dentro de uma hora, sendo rapidamente metabolizada no fígado, através do citocromo P450 3^a4, em dois metabolitos sem relevância nos efeitos hipoglicémicos. Atua nos recetores das sulfonilureias associado a um canal de potássio dependente de

ATP. A repaglinida é relativamente bem tolerada e os eventos hipoglicémicos são raros. Embora, em doentes com doença renal crónica ligeira a moderada não existam alterações significativas à farmacocinética da repaglinida, em doentes com DM2 e doença renal crónica grave, a exposição a este fármaco parece estar aumentada. Apesar de haver um conflito de informações no que diz respeito aos estádios 4 – 5 da doença renal crónica, a repaglinida pode ser usada de forma segura até ao estágio 3 desta patologia, mas para valores de TFG < 30 ml/min/1.73m², o tratamento com repaglinida deve ser iniciado com pequenas doses a cada refeição ^(2, 15).

- b) Nateglinida: é rapidamente e completamente absorvida após administração oral, atinge o seu pico plasmático dentro de uma hora. Liga-se extensivamente (85%) às proteínas plasmáticas e é metabolizada no fígado, através dos citocromos P450 2C9 e P450 3A4, originando vários metabolitos, mas apenas um apresenta relevância farmacológica. Aproximadamente dois terços da nateglinida são eliminados nas fezes sendo o restante na urina. A nateglinida é bem tolerada e apresenta um baixo risco hipoglicémico. Diversos estudos indicam que em situações de insuficiência da função renal, existe um aumento dos níveis do metabolito ativo da nateglinida, mas as evidências apontam para uma utilização segura deste fármaco até ao estágio 3 da doença renal crónica. No entanto, em doentes com TFG < 30 mg/min/1.73m², o tratamento deve ser iniciado com a administração de doses mais baixas às refeições ^(2, 15).

6.4 Inibidores da Alfa - Glicosidase Intestinal

Estes fármacos retardam a absorção intestinal dos hidratos de carbono inibindo reversivelmente a enzima alfa-glicosidase intestinal, que hidrolisa resíduos α 1,4 terminais dos hidratos de carbono da dieta. Desta forma, retardam a formação da glicose no intestino e a sua absorção, reduzindo a hiperglicemia e a hiperinsulinémia pós-prandial. Os principais efeitos secundários associados são flatulência, distensão abdominal e diarreia, mais frequentemente reportados nos três primeiros meses de tratamento ⁽¹⁰⁾.

Este grupo de fármacos não é recomendado no controlo da DM2 pela *American Diabetes Association – European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD)*, provavelmente devido à sua baixa eficácia em reduzir a glicémia e, além disso, serem pouco tolerados a nível gastrointestinal nos Caucasianos, mas é uma terapia popular na Ásia ⁽¹⁵⁾.

- a) Acarbose: embora seja pouco absorvida, como tal existem evidências de cerca de 35% deste composto é absorvido na forma dos seus metabolitos, originados

por metabolização pela flora intestinal e amilases gastrointestinais. O tempo de meia vida do fármaco e tempo de exposição ao mesmo parece aumentar com o declínio da função renal e visto não terem ainda sido conduzidos estudos de longo termo em doentes com DM2 e doença renal crónica grave, as recomendações da KDOQI são de que a acarbose é contraindicada nos estádios 3 – 5 da doença devido também a estar associada a elevado risco de toxicidade hepática ^(2, 10).

- b) Miglitol: não sofre metabolização, sendo rapidamente eliminado por excreção renal, o que explica que os doentes com TFG < 25 ml/min apresentem concentrações plasmáticas muito superiores (cerca do dobro) relativamente aos doentes com função renal normal. E como o ajustamento da dose não é possível, uma vez que o miglitol atua localmente no intestino o seu uso não é recomendado para doentes com TFG < 25 ml/min, pois ainda não há certezas da sua segurança ⁽¹⁵⁾.

6.5 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas pertencem ao grupo dos agentes sensibilizadores de insulina que atuam a nível periférico, nos tecidos musculares, adiposos e fígado. Eles promovem a utilização da glicose e a diminuição da sua produção através da estimulação de um recetor nuclear específico conhecido como PPAR (peroxisome proliferator-activated recetor) que se pensa estar envolvido na modulação da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo da glicose e lípidos ⁽²⁾.

De um ponto de vista farmacocinético as tiazolidinedionas (Rosiglitazona e Pioglitazona) são metabolizadas pelo fígado e não são excretadas pelo rim, logo não são necessários ajustes de dose nos doentes com doença renal crónica. Contudo, a segurança destes compostos tem sido posta em causa, principalmente na população com DM2 que também padece de doença renal crónica. O risco de retenção de líquidos e de insuficiência cardíaca congestiva e, ainda, do aumento da incidência de fraturas ósseas (que já é uma complicação nos doentes com doença renal crónica independentemente da terapêutica, devido à insuficiente ativação da vitamina D e à osteodistrofia renais) são efeitos adversos de muita importância, especialmente nos doentes renais crónicos, mais fragilizados ⁽¹⁵⁾.

- a) Pioglitazona: possui um perfil farmacocinético ideal para doentes com doença renal crónica, pois tanto o fármaco como os seus metabolitos são excretados essencialmente por via hepática. Não existem alterações na farmacocinética do fármaco entre doentes sem e com doença renal crónica, no entanto, ao

contrário do esperado, a exposição à pioglitazona diminui com a diminuição da função renal, o que pode ser explicado por menor ligação às proteínas, que é comum nesses doentes, que resultam em maiores concentrações de pioglitazona livre e aumento da sua *clearance* total. Apesar de não existir ajustamento da dose nos estádios 3 – 5 da doença renal, o uso da pioglitazona, deve ser sempre balanceado com a possibilidade de ocorrer retenção de líquidos ou fraturas (particularmente em doentes com doenças ósseas) ⁽¹⁰⁾.

- b) Rosiglitazona: tal como a pioglitazona, não necessita de ajustamento de dose pelo facto de a sua excreção não ser renal, pode ser usada em todos os estádios da doença renal. Contudo, existe uma preocupação em relação a esta molécula, pelo facto de esta estar associada a um aumento do risco de ocorrência de insuficiência cardíaca, o que levou a que em 2012, fosse colocada na lista de fármacos não recomendados pela *American Diabetes Association (ADA)* ⁽²⁾.

6.6 Fármacos Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4)

Os inibidores da DPP-4 não são um grupo homogéneo de fármacos, pois apresentam diferentes propriedades químicas e farmacocinéticas, mas partilham o mesmo mecanismo de ação. Os inibidores da DPP-4 melhoram o controlo glicémico, prevenindo a ativação das hormonas incretinas fisiológicas, que atuam sobre as células β pancreáticas: o peptídeo insulínico glicose-dependente ou GIP (*gastric inhibitory peptide*) e o peptídeo tipo glucagina-I ou GLP-I (*glucagon-like peptide-1*). Ao inibirem a DPP-4 permitem que as incretinas se mantenham durante mais tempo em circulação, estimulando a secreção de insulina e reduzindo as concentrações pós-prandiais de glucagon ⁽²⁾.

- a) Sitagliptina: apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, sendo a sua excreção predominantemente renal. À medida que a função renal diminui os níveis plasmáticos de sitagliptina aumentam, o que se traduz em tempos de meia vida superiores à medida que se avança nos estádios da doença renal crónica. Por esta razão, tem de haver um ajuste posológico para doentes com esta doença, reduzindo a dose para metade quando a TFG > 50 ml/min, e para um quarto quando esta desce abaixo dos 30 ml/min, embora, neste último caso, a experiência clínica seja ainda limitada. Quando a sitagliptina é administrada em combinação com a metformina, as contraindicações da metformina também têm de ser tidas em conta ⁽¹⁶⁾.
- b) Vildagliptina: é metabolizada predominantemente por hidrólise e os seus metabolitos são excretados, na maioria por via renal, juntamente com uma

pequena percentagem do fármaco inalterada. Assim exposição à vildagliptina em doentes com doença renal crónica moderada a grave encontra-se aumentada quando comparada com doentes com função renal normal. No entanto, a exposição ao fármaco não se correlaciona com a gravidade da doença, o que indica que os rins poderão também estar envolvidos na hidrólise e não só na excreção. Portanto, as recomendações para o uso deste fármaco em doentes renais crónicos, apontam para o uso com ajuste da dosagem em todos os estádios da doença, mesmo em doentes sob diálise ^(2, 15).

- c) Saxagliptina: é extensamente metabolizada, primariamente pelo CYP 450 3A4/5, sendo que o seu principal metabolito apresenta metade da potência do fármaco original. Estudos recentes apontam para uma redução da progressão da microalbuminúria por parte da sitagliptina. A exposição à sitagliptina aumenta à medida que diminui a função renal, portanto doentes com DRC moderada a severa (TFG < 50 ml/min) não devem ser prescritos com posologias superiores a 2.5 mg/dia ^(10, 15).
- d) Linagliptina: é geralmente bem tolerada, sendo a sua excreção renal bastante baixa. Apresenta-se como uma alternativa ao tratamento de doentes com DM2 que, em contraste, com as outras moléculas desta classe não necessita de ajuste da dose nos doentes renais crónicos, em qualquer que seja o estágio em que se encontram ^(10, 15).

6.7 Inibidores do Co-Transportador de Sódio e Glicose 2 (SGLT 2)

O transporte da glucose através da membrana do túbulo proximal renal e através do epitélio intestinal é feito através de transportadores. Neste processo, estão envolvidas duas famílias de transportadores, os transportadores de glucose (GLUT, transportador passivo de glucose) e os transportadores de sódio e glucose (SGLT) que são co-transportadores secundários ativos. A reabsorção de glucose está aumentada no diabético, existindo uma sobreexpressão dos transportadores SGLT2 e GLUT2, devido à hiperglicemia crónica e à reduzida glicosúria ^(10, 15).

Os inibidores dos SGLT 2 bloqueiam a absorção da glucose, originando glicosúria com consequente melhoria do controlo dos teores plasmáticos de glucose. O primeiro fármaco deste grupo a ser aprovado pela EMA (European Medicines Agency) foi a dapagliflozina. A dapagliflozina é rapidamente absorvida por via oral e o seu pico máximo é atingido no prazo de duas horas, tendo um tempo de meia vida entre as onze e as dezassete horas, sendo a sua excreção, em grande parte renal. Estudos recentes apontam para um aumento da

incidência de efeitos secundários a nível renal quando esta é usada em doentes com doença renal crónica moderada. Não é recomendado o uso deste fármaco em doentes que apresentem uma TFG < 60 mg/min^(10, 15).

7 Conclusão

A DM2 é uma doença multifatorial e que apresenta muitas complicações associadas. Uma importante complicação que tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos é a doença renal crónica, sendo cada vez maior o número de doentes que padecem das duas patologias.

Embora a terapêutica da DM2 esteja relativamente bem explícita relativamente aos benefícios/riscos, a farmacocinética de muitos grupos farmacológicos é alterada na presença de insuficiência renal crónica, o que significa que enquanto alguns fármacos antidiabéticos orais possam continuar a ser utilizados normalmente, outros necessitam de um ajuste posológico apertado ou devem mesmo ser evitados em doentes diabéticos com esta patologia.

De realçar, que embora alguns grupos farmacológicos estejam bem caracterizados, suportados por estudos, a longo prazo, realizados em doentes renais crónicos nos diferentes estádios da doença, outros carecem ainda de estudos para um melhor esclarecimento da sua acção nestes doentes. Assim, a informação que é apresentada nas tabelas de prescrição, por vezes, não coincide com a informação da literatura, o que dificulta a prescrição mais adequada para uma dada situação por parte dos prescritores.

Em resumo, a utilização segura dos fármacos antidiabéticos orais em doentes renais crónicos é uma área que necessita ainda de mais estudos que conduzam a uma homogeneização da informação de modo a que, em cada caso, possa ser efectuada a melhor prescrição, uma vez que uma terapêutica inadequada nestas situações não só não controla a doença, como a pode piorar.

8 Referências bibliográficas

1. Sacks D. B., Path F. R. C., *Diabetes*. In Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition, Burtis and Bruns, Editors. Elsevier Saunders, 2015.
2. Neto, P. A., Gomes, H. V., Campos, M., *Management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease*. Journal of nephrology 26(4), 629-635 (2013).
3. Hung, A. M., Roumie, C.L., Greevy, R. A., Liu, X., Grijalva, C. G., Murff, H. J., Ikizler, T. A., Griffin, M. R., *Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function*. Kidney International 81(7), 698-706 (2012).
4. *Diabetes: Factos e Números Portugal 2014: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Lisboa, 2014, [última consulta em 20 de Junho de 2015], http://spd.pt/images/ond_2014.pdf
5. Sena, C. M., Bento, C. F., Pereira, P., Seça, R., *Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies*. The EPMA Journal 1(1) 138-163 (2010).
6. Spellman, C. W., *Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction*. The Journal of the American Osteopathic Association 110(3) S2-S7 (2010).
7. Lin, Y., Sun, Z., *Current views on type 2 diabetes*. Journal of Endocrinology 204(1) 1-11 (2010).
8. Gregg, E. W., Li, Y., Wang, Y., Burrows, N. R., Ali, M. K., Rolka, D., Williams, D. E., Gueiss, L., *Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010*. New England Journal of Medicine, 370(16) 1514-1523 (2014).
9. Sun, Y. M., Su, Y., Li, J., Wang, L., *Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy*. Biochemical and Biophysical Research Communications 433(4) 359-361 (2013).
10. Nogueira, C., Souto, S. B., Vinha, E., Braga, D. C., Carvalho, D., *Oral glucose lowering drugs in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease*. Hormones 12(4), 483-494 (2013).
11. Biesenbach, G., Pohankado, E., *Antidiabetic Therapy in Type 2 Diabetic Patients on Hemodialysis*. In: Special Problems In Hemodialysis Patients, Penido, M. G. Editor, InTech, ISBN 978-953-307-396-5, 85-96 (2011).
12. Norma da Direção Geral de Saúde, *Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c*, Dezembro (2012) 033/2011.
13. Penfornis, A., Blicklé, J. F., Fiquet, B., Quéré, S., Dejager, S., *How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study*. Vascular Health and Risk Management 10, 341-352 (2014).
14. Sodr e, A. B., Oliveira, M. I. A., *Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular Através de Fórmulas*. NewsLab, 122, 58-69 (2014).
15. Scheen, A. J., *Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 9(5), 529-550 (2013).
16. Zanchi, A., Lehmann, R., Phillipe, J., *Antidiabetic drugs and kidney disease—recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology*. Swiss Medical Weekly 142, 13629 (2012).
17. Norma da Direção Geral de Saúde, *Diagnóstico e Classificação da Diabetes mellitus*, Janeiro (2011) 002/2011

18. The Renal Association [última consulta a 30 Junho 2015], disponível em:
<http://www.renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/ckd-stages#sthash.oiT5UUvF.QbS2XUZ2.dpbs>