

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CÁTIA VALESCA NUNES SOLIS

***COMO TRATAR A HIPERGLICÉMIA NOS DOENTES COM DOENÇA  
RENAL CRÓNICA E DIABETES MELLITUS TIPO 2***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI ALVES

DOUTOR LUÍS ESCADA

SETEMBRO/2018

## ÍNDICE GERAL

Siglas e Acrónimos.....	5
Resumo.....	8
Palavras-Chave.....	8
Abstract.....	9
Key-Words .....	9
Introdução .....	10
Métodos e Materiais .....	16
Controlo Intensivo da Glicémia.....	18
Insulina.....	21
Biguanidas .....	25
Sulfonilureias.....	28
Meglitinidas .....	30
Inibidores da alfa-glicosidase .....	31
Tiazolidinedionas.....	32
Incretinas e DPP-4 .....	33
Análogos GLP-1.....	35
Inibidores da DPP-4 .....	37
Inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2 .....	40
Conclusão .....	44
Bibliografia .....	47

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mecanismos fisiopatológicos implicados na patogénese da nefropatia diabética .....	11
<b>Figura 2.</b> Fatores implicados na patogénese da hiperfiltração glomerular na DM. ....	12
<b>Figura 3.</b> Relação entre a TFG e albuminúria de acordo com a evolução natural da DRC. ....	13
<b>Figura 4.</b> Insulinoterapia na Diabetes tipo 2 – esquemas possíveis.....	25
<b>Figura 5.</b> Algoritmo do tratamento da hiperglicemia na diabetes mellitus tipo 2 segundo a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes / Associação Americana de Diabetes (EASD / ADA).....	27
<b>Figura 6.</b> Mecanismos de ação das incretinas e da DPP-4.....	35
<b>Figura 7.</b> Mecanismo de ação dos inibidores seletivos do SGLT2 no mecanismo de absorção da glicose na diabetes tipo 2.....	40
<b>Figura 8.</b> Inibidores do SGLT2 aprovados pela FDA.....	41
<b>Figura 9.</b> Algoritmo de tratamento glicémico proposto para pacientes com compromisso renal.....	45

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Critérios diagnósticos para doença renal crónica.....	14
<b>Tabela 2.</b> Prognóstico da Doença Renal Crónica através da Taxa de Filtração Glomerular e da Albuminúria.....	15
<b>Tabela 3.</b> Ajuste posológico dos agentes hipoglicemiantes consoante o estadio da doença renal crónica nos doentes diabéticos.....	21
<b>Tabela 4.</b> Antidiabéticos (monoterapia) – Redução da HbA1c. ....	22
<b>Tabela 5.</b> Insulinoterapia em doentes com DRC.....	23
<b>Tabela 6.</b> Caraterísticas farmacocinéticas das diversas sulfonilureias.....	29

## **SIGLAS E ACRÓNIMOS<sup>1</sup>**

DM - diabetes mellitus

ND - nefropatia diabética

DRC - doença renal crónica

DRT – doença renal terminal

TFG - taxa de filtração glomerular

AGEs - produtos glicosilados avançados

AVC – acidente vascular cerebral

EAM – enfarte agudo do miocárdio

IC – insuficiência cardíaca

ADOs - antidiabéticos orais

HbA1c - hemoglobina glicada

GA - albumina glicada

SU(s) – sulfonilureia(s)

TZD(s) – tiazolidinediona(s)

GLP-1 - peptídeos semelhantes ao glucagon-1

GIP - peptídeo inibidor gástrico

DPP-4 – dipeptidil peptidase 4

SGLT-2 - cotransportadores de sódio-glicose tipo 2

iSGLT2 – inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2

GLUT - transportadores de glicose

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

MEN 2 - neoplasia endócrina múltipla tipo 2

HDL - Lipoproteína de alta densidade

AMPK – proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

AMP – adenosina monofosfato

ATP – adenosina trifosfato

RNS – espécies reativas de nitrogénio

NO – óxido nítrico

O<sub>2</sub><sup>-</sup> - superóxido

LKB1 - serina-treonina quinase

PPARs - recetores-gama ativados por proliferador de peroxissomo

NYHA - New York Heart Association

FDA – Food and Drug Administration

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

SPD - Sociedade Portuguesa de Diabetologia

SPNEFRO - Sociedade Portuguesa de Nefrologia

APDP - Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

OMS - Organização Mundial da Saúde

FRP - Fundação Renal Portuguesa

NIDDK - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

AJKD - American Journal of Kidney Diseases

ADA - American Diabetes Association

EASD - Associação Europeia para o Estudo do Diabetes

ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE - Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

VADT - Veterans Affairs Diabetes Trial

SAVOR-TIMI 53 - Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53

EXAMINE – Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome

TECOS - Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin

EMPA-REG OUTCOME - Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose

EXSCEL - Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

RECORD - Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes

LEADER - Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

LIRA-Renal –Efficacy and Safety of Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment

CANVAS - The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

<sup>1</sup> Quando a tradução do inglês alterava o sentido da sigla ou acrônimo, optei por manter o inglês.

## RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica caracterizada pela presença de hiperglicemia mantida durante um período de tempo prolongado. Esta apresenta uma prevalência crescente na população portuguesa e tem um impacto negativo na morbilidade e mortalidade dos doentes, causando complicações crónicas em vários órgãos do organismo. A nefropatia diabética corresponde a uma das complicações da DM, sendo a principal causa de doença renal crónica (DRC) e doença renal terminal (DRT).

Na nefropatia diabética (ND) o primeiro sinal de problema renal é a presença de albuminúria, sendo reconhecido que o controlo e tratamento dos níveis de glicemia são fulcrais para impedir a progressão da doença e, em caso de já existirem complicações são essenciais para atrasar a insuficiência renal e a necessidade de recorrer a substituição da sua função pela diálise e/ou transplantação renal.

A DRC, segundo a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), corresponde à presença de alterações da estrutura ou função renais mantidas pelo menos durante três meses, com implicações na saúde do indivíduo. Esta doença apresenta cinco estadios que são classificados consoante a taxa de filtração glomerular (TFG) e a albuminúria.

O intuito deste trabalho é realizar a partir dos dados da literatura uma revisão acerca dos fármacos hipoglicemiantes utilizados no tratamento da hiperglicemia circunscrito aos indivíduos com DM tipo 2 e DRC, tendo em conta os efeitos da depuração renal sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica destas terapêuticas, o estadio da DRC e os efeitos da própria terapêutica.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crónica, Nefropatia Diabética, Diabetes Mellitus Tipo 2, Agentes Hipoglicemiantes, Diálise.

## **ABSTRACT**

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by the presence of high blood sugar levels over a prolonged period. The increasing prevalence of diabetes mellitus in Portuguese population influences morbidity and mortality of the patients, causing chronic complications in several organs of the body. The diabetic nephropathy corresponds to a diabetes complication and is primarily responsible for chronic kidney disease and end-stage kidney disease.

In diabetic nephropathy the first sign of renal problems is the presence of albuminuria. It is recognized that the control and treatment of glycaemia levels is critical to prevent the disease progression and in case there are already complications it is essential to delay renal failure and the need to replacement treatment (dialysis and/or renal transplantation).

According to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), chronic kidney disease corresponds to the presence of renal structural or functional alterations maintained for at least three months that causes implications on the individual's health. It presents five stages, which are classified depending on the glomerular filtration rate and the albuminuria.

The purpose of this work is based on literature data, to realize a revision about oral hypoglycemic agents and insulin used on high blood sugar levels treatments limited to type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, according to the effects of renal clearance on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these therapeutics, the chronic kidney disease stage and the effects of the therapeutic.

**KEY-WORDS:** Renal Chronic Insufficiency, Diabetic Nephropathy, Diabetes Mellitus Type 2, Oral Hypoglycemic Agents, Dialysis.

## INTRODUÇÃO

Em Portugal, estima-se que 13,3% dos indivíduos com idade compreendida entre os 20 e os 79 anos têm diabetes dos quais 7,5% se encontram diagnosticados e os restantes 5,8% ainda não foram diagnosticados (1). A DM é uma doença sistémica com prevalência crescente, sendo caracterizada pela presença de elevados níveis de glicose no sangue durante um longo intervalo de tempo. Esta resulta quer da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas, quer da resistência à insulina por parte das células do organismo quer de distúrbios metabólicos ao longo da gravidez. Cada uma destas situações anteriormente inumeradas correspondem sistematicamente a DM tipo 1, DM tipo 2 e DM gestacional (2).

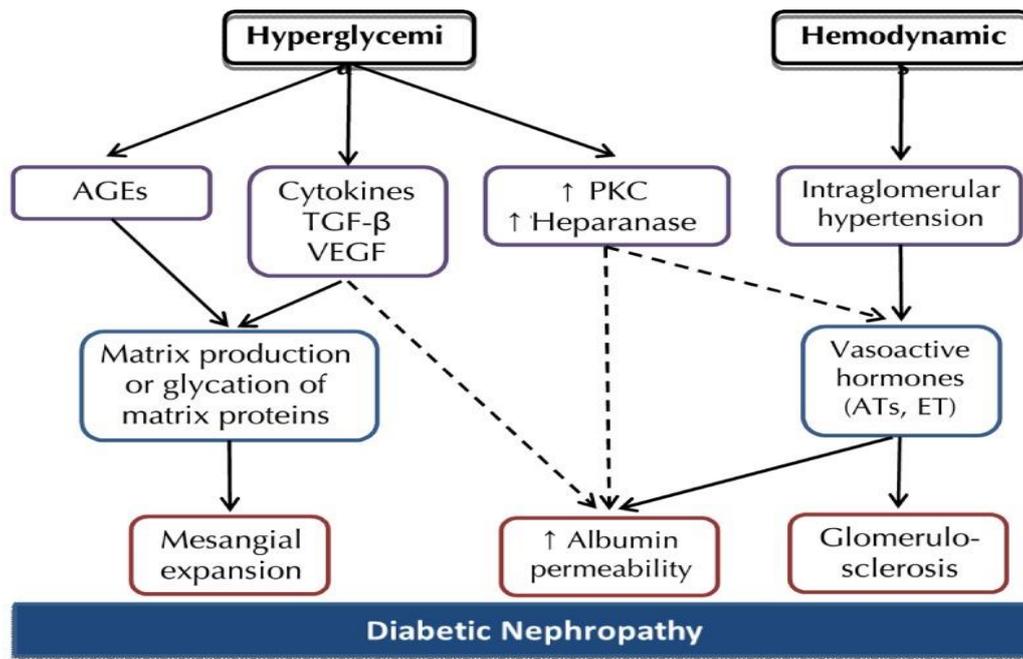
O tratamento da diabetes é uma tarefa multidisciplinar e implica a correta consciencialização e educação do doente para que haja adesão ao mesmo. A modificação do estilo de vida, os antidiabéticos orais (ADOs) e/ou a insulina e a monitorização da glicemia e da hemoglobina glicada (HbA1c) são essenciais para evitar a progressão da doença e o desenvolvimento de complicações agudas e crónicas. Quando o controlo da glicose é inadequado há uma maior probabilidade de surgirem múltiplas complicações em um ou mais tecidos e órgãos. Os rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular são os alvos mais afetados, sendo a insuficiência renal, a cegueira e amputação dos membros inferiores as principais consequências da evolução desta doença (1).

A ND está presente em cerca de 20-30% dos doentes com DM tipo 1 e tipo 2 e é a principal causa de DRC e da DRT (3,4). A maior parte dos doentes com DRC são portadores da DM tipo 2, visto ser mais prevalente do que a DM tipo 1, no entanto é este último tipo de diabetes que apresenta maior probabilidade de progressão da nefropatia (3). A evolução natural da ND apresenta quatro estadios que vão desde as fases iniciais de normoalbuminúria com hipertrofia e hiperfiltração glomerulares até a DRT, passando por estadios intermédios de albuminúria moderadamente aumentada (30 - 300 mg/g) e, posteriormente por albuminúria severamente aumentada (> 300 mg/g) associada a diminuição da taxa de filtração glomerular (3,5–9).

Morfologicamente, a ND é caracterizada por glomeruloesclerose, arterioesclerose hialina, espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial e, funcionalmente, é definida pelo aumento inicial da TFG, superior a 130-140 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, seguida pela diminuição da mesma com a progressão da patologia (8,9).

Paralelamente a estas alterações da TFG, a excreção urinária de albumina aumenta, dando origem a microalbuminúria e posteriormente a proteinúria (8,9).

Os distúrbios metabólicos e hemodinâmicos são os grandes despoletadores das lesões glomerulares na ND, tal como podemos visualizar na figura 1 (6,7). A hiperglicemia mantida por elevados períodos de tempo é responsável pelas lesões observadas na ND e pelas inúmeras alterações da taxa de filtração glomerular (6,7).



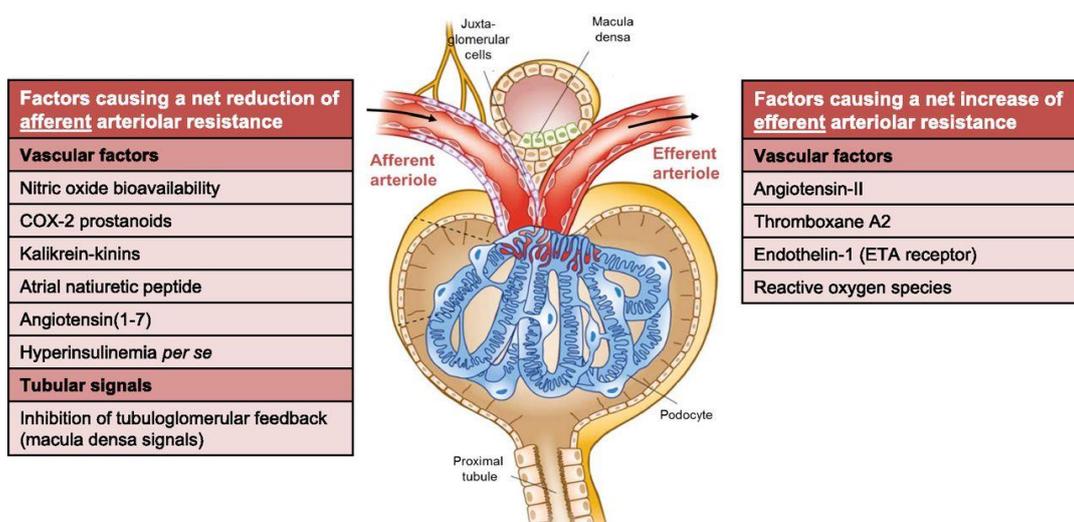
**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos implicados na patogénese da nefropatia diabética. Reproduzido com a autorização The Review of Diabetic Studies: RDS, copyright © 2015. A hiperglicemia pode induzir a expansão mesangial através da estimulação de citocinas e fatores de crescimento vascular ou por meio da glicosilação das proteínas da matriz. A ativação da proteína quinase C induzida pela hiperglicemia e o superexpressão da heparanase resultam em aumento da permeabilidade glomerular. A hipertensão intraglomerular e subsequente estimulação de hormonas vasoativas provocam glomeruloesclerose.

Tal como já foi dito, na fase inicial da ND há um aumento da TFG (8,9). A hiperfiltração glomerular parece estar estritamente dependente da hiperglicemia e acredita-se que a patogénese da hiperfiltração envolva três componentes: o estrutural, o tubular e o vascular (8,9). O componente estrutural envolve o aumento do tamanho do rim e do nefrónio e o aumento da área de superfície de filtração glomerular (8,9). Embora a nefromegalia e a área de superfície de filtração glomerular estejam relacionadas com a hiperfiltração é difícil separar a causa do efeito (8,9). Desta forma alguns autores

sugerem que a hipertrofia compensatória ocorre como resultado da hiperfiltração e outros, com base em estudos com animais, defendem que a hipertrofia precede a hiperfiltração (8,9).

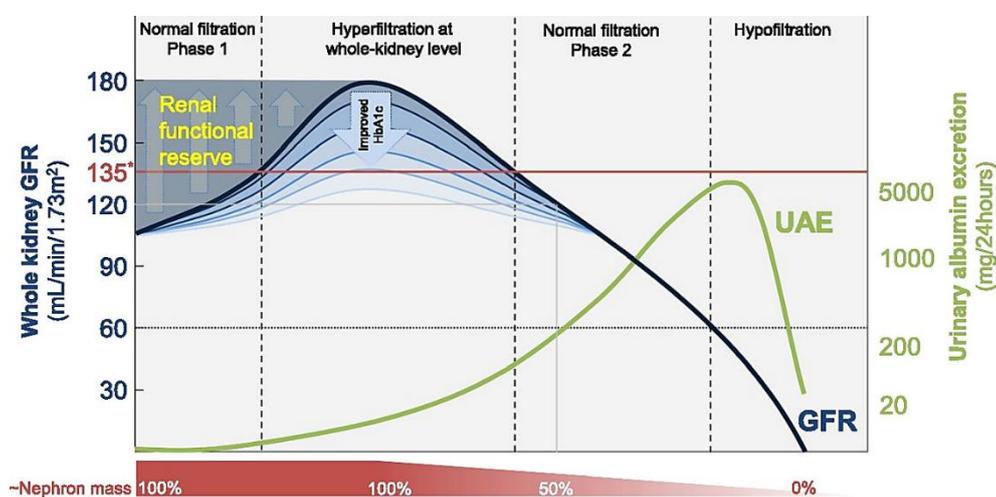
A teoria tubular propõe que o aumento da filtração de glicose é responsável pela hiperfiltração (8,9). A glicose é reabsorvida juntamente com o sódio no túbulo proximal, causando a diminuição da concentração de cloreto de sódio no túbulo distal (8,9). A diminuição do sódio faz com que as células da mácula densa diminuam a sua reabsorção e aumentem a produção de óxido nítrico e de prostaglandinas, para vasodilatar as arteríolas aferentes, aumentando o fluxo e a sobrecarga glomerulares, e aumentar a liberação de renina (8,9). Isso proporciona a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando a muitos desfechos (8,9). A angiotensina II faz com que ocorra a vasoconstrição da arteríola eferente, aumentando a pressão intraglomerular, de forma a contrariar a redução da TFG (8,9). Por outro lado, a liberação de aldosterona faz com que a retenção hidrossalina aumente, contribuindo para a manutenção do aumento da pressão arterial e da pressão intraglomerular (8,9). Por sua vez, o aumento da pressão intraglomerular estimula a liberação de hormonas vasoativas, que intervêm nesta cascata de causa-efeito e que contribuem para a deposição e acumulação de material hialino na parede das arteríolas.

Por último, o componente vascular consiste no desequilíbrio de fatores vasoativos que controlam o tónus arteriolar pré e pós-glomerular, resultando na vasodilatação da arteríola aferente e na vasoconstrição da arteríola eferente, mesmo quando a pressão arterial sistémica está normal, contribuindo para o aumento da pressão intraglomerular (8,9).



**Figura 2.** Fatores implicados na patogénese da hiperfiltração glomerular na DM. Reproduzido com a autorização do The American Society of Nephrology, copyright © 2017.

Com a progressão da ND e a instalação da DRC a TFG sofre uma inversão, como demonstrado na figura 3 (8,9). A hiperglicemia ao induzir um ambiente de stress oxidativo e inflamatório, com citocinas e produtos glicosilados avançados (AGE), é responsável pelo espessamento da membrana basal glomerular, pela produção de matriz extracelular, pela expansão mesangial e pelo aparecimento de nódulos de Kimmelstein-Wilson (6,7), levando a diminuição gradual da TFG. Além desta redução da capacidade de filtração renal, a hiperglicemia vai ativar a proteína C quinase, a superexpressão de heparanse e a diminuição do sulfato de heparano, contribuindo para o aumento da permeabilidade glomerular e para o aumento da excreção de albumina pela urina (6,10,11). Todas estas alterações metabólicas e hemodinâmicas contribuem para a DRT sendo por isso a manutenção da glicémia e da pressão arterial fundamentais para atrasar este desencadeamento.



**Figura 3.** Relação entre a TFG e albuminúria de acordo com a evolução natural da DRC. O pico da TFG pode atingir até 180 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Reproduzido com a autorização do *The American Society of Nephrology*, copyright © 2017.

Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, cerca de 28% dos indivíduos com DRC apresentam DM (1,4). Com base nas orientações mais recentes da KDIGO, a DRC corresponde à presença de alterações da estrutura ou função renais mantidas pelo menos durante três meses, descritas na tabela 1, com implicações na saúde do indivíduo (12).

Critérios para DRC (pelo menos um dos abaixo por mais de 3 meses)	
<b>Marcadores de lesão renal</b>	Albuminúria
	Anormalidades no sedimento urinário
	Distúrbios eletrolíticos e outras perturbações devido a doenças tubulares renais
	Anormalidades na biópsia renal e/ou nos exames de imagem
	Antecedente de transplante renal
<b>Redução da taxa de filtração glomerular (TFG)</b>	TFG inferior a 60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> .

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para doença renal crónica. Reproduzido com a autorização do *The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012)*.

A classificação da doença renal crónica é baseada na TFG e na albuminúria, dando origem a cinco estadios visualizados na tabela 2. Esta nova definição e classificação permite diagnosticar indivíduos num estadio inicial da doença, possibilitando a prevenção de modo a evitar a progressão para estadios mais avançados da doença (12).

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

**Tabela 2.** Prognóstico da Doença Renal Crônica através da Taxa de Filtração Glomerular e da Albuminúria. Reproduzido com a autorização do *The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012)*. O risco de desenvolver insuficiência renal crônica está representado através das cores verde, amarelo, laranja e vermelho em respectivamente risco baixo, moderado, alto e muito alto.

Consoante a evolução da DRC e a instalação da DRT, os rins deixam de ser capazes de executar as suas funções de filtração, reabsorção e excreção prejudicando a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, a regulação da pressão arterial e a produção de eritropoietina. Além disso como deixam de ser capazes de excretar os metabolitos tóxicos endógenos e exógenos é gerado um ambiente hostil e tóxico para o organismo. Como forma de atrasar estas consequências é fulcral o controlo da glicémia, através da monitorização da glicémia capilar e da HbA1c, a modificação do estilo de vida, tanto a nível nutricional como físico, a perda de peso e o controlo da pressão arterial (13).

O intuito deste trabalho é realizar a partir dos dados da literatura uma revisão acerca dos fármacos hipoglicemiantes utilizados no tratamento da hiperglicemia circunscrito aos indivíduos com DM tipo 2 e DRC, tendo em conta os efeitos da depuração renal sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica destas terapêuticas, o estadio da DRC e os efeitos da própria terapêutica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização deste trabalho recorri à base de dados do Pubmed e aos termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) para efetuar as pesquisas. Foram utilizados os seguintes termos e equações:

- "Diabetic Nephropathies/pathology"[Mesh] OR "Diabetic Nephropathies/physiopathology"[Mesh]
- "Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[Mesh]
- "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]
- "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[Mesh]
- "Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[Mesh] AND "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] AND "Diabetic Nephropathies/therapy"[Mesh]
- "Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[Mesh] AND "Renal Dialysis"[Mesh]

Para pesquisar acerca dos dados estatísticos sobre a prevalência da DM em Portugal e sobre as suas complicações recorri à Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) e à Sociedade Portuguesa de Nefrologia (SPNEFRO) para dados estatísticos sobre as causas principais da insuficiência renal crónica. Para além destes, recorri a outras fontes bibliográficas como a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Fundação Renal Portuguesa (FRP), The National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Diseases (NIDDK), The American Journal Of Kidney Diseases (AJKD), The American Diabetes Association (ADA) e o The Food and Drug Administration (FDA).

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: artigos de revisão, artigos dos últimos 10 anos e, em algumas situações dos últimos 5 anos, artigos com texto completo; em humanos, língua portuguesa, espanhola e inglesa, relacionados com a doença renal crónica, o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e o tratamento da nefropatia diabética. Os artigos foram selecionados a partir da leitura do título e do resumo e sempre que continham o conjunto das palavras-chaves deste artigo de revisão.

Os critérios de exclusão foram: artigos que abordavam pouco a doença renal crónica e que se focavam mais em outras complicações da diabetes mellitus.

Esporadicamente foram utilizados artigos com mais de 10 anos por conterem informação relevante para este trabalho, não contida em artigos mais atuais e artigos relacionados com os efeitos adversos de certos antidiabéticos orais. Outros, mais raramente, foram selecionados a partir da bibliografia de outros artigos de cariz relevante.

## CONTROLO INTENSIVO DA GLICÉMIA

A otimização do controlo da glicémia é a chave para diminuir a progressão da DRC. Tal como já foi supracitado, o tratamento da diabetes é uma área muito complexa que interliga diversas especialidades e vai desde a sensibilização e educação do doente até às alterações do estilo de vida e monitorização da glicémia e da pressão arterial. Sem o devido discernimento o tratamento torna-se complicado e, a longo prazo o doente pode vir a desenvolver inúmeras complicações, entre elas, a ND. Assim, é crucial o controlo da glicémia capilar através do registro dos valores da glicémia e da medição da HbA1c, a modificação do estilo de vida e o controlo da pressão arterial e da dislipidemia.

Com base na norma nº 033/2011 de 30/09/2011 atualizada a 06/12/2012 da Direção-Geral de Saúde, Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c, a HbA1c é determinada por rotina em todas as pessoas diabéticas para avaliar o grau do seu controlo glicémico (14). Esta reflete a glicémia média nas últimas 8-12 semanas e varia em função da concentração da glicose a que os eritrócitos foram expostos ao longo do seu tempo de vida de 120 dias (14). Estudos recentes da Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) e da Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) sobre o controlo intensivo da glicose nos doentes diabéticos tipo 1 e tipo 2 com DRC revelaram benefícios na redução da albuminúria quando os valores de HbA1c são inferiores a 7% (15–17).

Segundo a última recomendação do The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) e do The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) os valores da HbA1c devem ser inferiores a 7% de forma a prevenir ou atrasar a progressão das complicações microvasculares da DM, incluindo a DRC (12,18,19). Nos casos de risco de hipoglicemia estas recomendam níveis superiores a 7%, nomeadamente nos indivíduos que têm comorbilidades ou uma esperança média de vida baixa (12,18,19).

As normas relativas ao controle glicémico nos doentes diabéticos com DRC baseiam-se maioritariamente em reduções da albuminúria nos estadios iniciais da DRC (estadio 1 e 2) (16). Pouco se sabe sobre o adequado controlo glicémico nos pacientes em estadio moderado a avançado da DRC (estadio 3 – 5) devido ao escasso número de ensaios clínicos que avaliem o benefício deste controlo na sobrevivência do indivíduo, no número de hospitalizações e nos desfechos cardiovasculares (número de mortes cardiovasculares, número de mortes por todas as causas, ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) e de enfarte do miocárdio) (16,18). Alguns estudos

demonstraram que os doentes em diálise com níveis muito baixos ou muito elevados de HbA1c estão associados a uma pior sobrevida, sendo que o ideal são os valores situados entre 7 – 8 % (20,21).

Porventura, mais recentemente foi posta em causa a fidedignidade da HbA1c no conjunto de indivíduos supramencionados (18,22). Existem alguns fatores que interferem com este marcador, criando limitações na sua utilização, tal como as hemoglobinopatias, o nível de hemoglobina, doenças que interferem com a semivida dos eritrócitos (como a DRC), hemodiálise e o nível de glicose no sangue (14,23). Com a progressão da DRC e estabelecimento da DRT o rim vai perdendo as suas funções, a sua massa renal e a sua capacidade de excretar os metabolitos tóxicos, surgindo um ambiente urémico (23). A perda da massa contribui para a diminuição da produção de eritropoietina e, juntamente com o ambiente urémico, a deficiência de ferro e de ácido fólico permite a instalação e manutenção da anemia, interferindo com a HbA1c (23). Esta limitação justificou a investigação de alternativas para mensurar a glicose, entre elas a albumina glicada (GA) e a frutossamina que parecem ser promissoras (21).

A frutossamina corresponde ao conjunto de cetaminas formadas precocemente por glicação não-enzimática das proteínas, sendo a GA o seu principal constituinte (representa cerca de 80% de todas as glicações sanguíneas) (20,24,25). Certos estudos sugerem ser um marcador mais preciso do que o anterior porque não é afetada por todos os fatores relacionados com a anemia, no entanto o nível de proteínas totais influencia os seus resultados, sendo necessários ainda mais estudos para averiguar o seu uso no futuro (20,24,25).

A GA é uma cetoamina formada a partir de uma oxidação não enzimática da albumina pela glicose que reflete o controlo glicémico das últimas 2-3 semanas (20,25). Esta não é influenciada pelas concentrações de albumina, uma vez que esta é calculada pela razão entre a GA e a albumina sérica total (22,26). Apesar de haver concordância de que este teste poderá ser um indicador mais apropriado para avaliar a variabilidade glicémica e os níveis de glicose pós-prandial em doentes em hemodiálise que têm DM do que o método usual, esta conclusão não pode ser aplicada nos doentes em diálise peritoneal ou nos doentes com proteinúria maciça (24,26).

Desta forma, como ainda não foram aprovados outros meios para avaliar o controlo glicémico, a KDIGO e a KDOQI recomendam a utilização da HbA1c mesmo tendo limitações nos estadios mais avançados da doença (18,25,26). Em vez de uma abordagem única, o alvo da HbA1c nos doentes com DRC e DM deve ser individualizado, equilibrando os benefícios do controle glicémico intensivo com os riscos de hipoglicemias que já por si são muito frequentes neste grupo de doentes, através da

modificação do estilo de vida e dos ADOs e/ou insulina (22,26). O risco de hipoglicemia torna-se mais acentuado nestes indivíduos consoante a progressão desta patologia, pois o rim que dantes era responsável por cerca de 40% do total da neoglicogénese corporal e capaz de degradar a insulina e reabsorver a glicose deixa de desempenhar o seu papel de equilíbrio glucídico (23,27). Assim, a utilização dos agentes hipoglicemiantes deve ser realizada com precaução, tendo em conta a farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos e as suas contra-indicações e o estadió da DRC (19). Além disso, os objetivos metabólicos devem ter em conta o contexto do doente, cingindo-se também à idade, ao tempo conhecido de duração da doença, à existência ou não de complicações (cardiovasculares, risco de hipoglicemias), à suscetibilidade aos efeitos colaterais e a aspetos económicos (19).

O tratamento hipoglicemiante tradicional consiste na metformina, sulfonilureias (SUs), inibidores da  $\alpha$ -glicosidase e na insulina. Na prática clínica surgiram mais recentemente as meglitinidas e tiazolidinedionas (TZDs) e os recetores agonistas dos peptídeos semelhantes ao glucagon-1 (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e os inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2) que também serão abordados neste trabalho (28).

Agentes Hipoglicemiantes		Taxa de Filtração Glomerular					
		>60 mL/min/1,7	45-60 mL/min/1,7	30-44 mL/min/1,7	15-29 mL/min/1,7	<15 mL/min/1,73 m sem diálise	<15 mL/min/1,73 m com diálise
Insulina	Humanas Análogos	Reduzir 25%	Reduzir 25%	Reduzir 25%	Reduzir 25%	Reduzir 50%	Reduzir 50%
Biguanidas	Metformina	Sem ajuste	Sem ajuste	Usar com precaução	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Sulfonilureias	Glicazida	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Glimepirida	Começar com 1 mg/dia	Começar com 1 mg/dia	Começar com 1 mg/dia	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Glipizida	Sem ajuste	Sem ajuste	Usar com precaução	Usar com precaução	Usar com precaução	Usar com precaução
	Gliburida	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Meglitinidas	Nateglinida	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Usar com precaução
	Repaglinida	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Começar com 0,5 mg/dia	Começar com 0,5 mg/dia	Usar com precaução
Inibidores da alfa-glicosidase	Acarbose	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Miglitol	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
	Rosiglitazona	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste

Agonistas GLP-1	Albiglutido	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
	Dulaglutido	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
	Exanatido	Sem ajuste	Sem ajuste	Usar com precaução	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Liraglutido	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
	Lixisenatido	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Usar com precaução	Contraindicado	Contraindicado
	Semaglutido	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
Inibidores DPP-4	Alogliptina	Sem ajuste	Sem ajuste	1/2 da dose habitual	1/4 da dose habitual	1/4 da dose habitual	1/4 da dose habitual
	Linagliptina	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste
	Saxagliptina	Sem ajuste	Sem ajuste	1/2 da dose habitual	1/2 da dose habitual	Contraindicado	Contraindicado
	Sitagliptina	Sem ajuste	Sem ajuste	1/2 da dose habitual	1/4 da dose habitual	1/4 da dose habitual	1/4 da dose habitual
	Vidagliptina	Sem ajuste	Sem ajuste	1/2 da dose habitual			
Inibidores SGLT2	Canagliflozina	Sem ajuste	Máximo 100 mg/dia	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Dapagliflozina	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
	Empagliflozina	Sem ajuste	Sem ajuste	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado

**Tabela 3.** Ajuste posológico dos agentes hipoglicemiantes consoante o estadió da doença renal crónica nos doentes diabéticos (18,22,23,31,42,43).

## INSULINA

A insulina é a terapêutica hipoglicemiante mais potente que existe, tal como podemos visualizar na tabela 4. Esta é uma hormona produzida pelo pâncreas responsável pela redução da glicémia, através do desencadeamento da mobilização de glicose para o interior das células e da diminuição da neoglicogénese hepática (22).

Antidiabéticos	Valor de Redução da HbA1c	Nível de Evidência
Insulina	> 1,5%	Muito Elevada

<b>Sulfonilureias</b>	1 – 1,5 %	Elevada
<b>Metformina</b>	1 – 1,5 %	Elevada
<b>Pioglitazona</b>	1 %	Elevada
<b>Nateglinida</b>	0,5 %	Moderada ou Baixa
<b>Inibidores DPP-4</b>	0,4 – 0,7 %	Moderada ou Baixa
<b>Acarbose</b>	0,5 %	Moderada ou Baixa

**Tabela 4.** Antidiabéticos (monoterapia) – Redução da HbA1c. Baseado na norma nº 052/2011 de 27/12/2011 atualizada a 27/04/2015 da Direção-Geral de Saúde, Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto.

Os doentes com DRC progressiva, tal como já foi explicado anteriormente, representam um grupo de indivíduos mais carecidos de cuidados na utilização de insulina e de ADOs, devido ao risco acrescido de hipoglicemias (29,30). Assim, uma vez que o tempo de ação da insulina é mais prolongado é necessário ajustar as doses consoante o estadio da doença ou mesmo à sua descontinuação (22). Segundo um estudo randomizado em pacientes hospitalizados com DM tipo 2 e DRC, a dose de insulina pode ser reduzida até aproximadamente 50% sem comprometer o tratamento da hiperglicemia (29,30). Mais recentemente, o consenso sobre a insulino terapia na DRC veio recomendar que a dose de insulina deve ser reduzida consoante o declínio da TFG: 25% quando a TFG se encontra entre 60 e 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e 50% quando é inferior a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (31).

As insulinas podem ser classificadas em humanas e análogos de insulina humana, podendo ainda ser divididas em insulinas basais e em insulinas bólus, tal como podemos visualizar na tabela 5 (30,32). A insulina de origem humana (NPH e Regular) é desenvolvida em laboratório, a partir da tecnologia de DNA recombinante e os análogos são preparações de insulina que sofreram alteração na cadeia de aminoácidos, com o intuito de melhorar o seu tempo de ação (23). As insulinas basais têm uma ação prolongada e um pico de ação menor, ao contrário das insulinas bólus que apresenta uma ação curta e um pico de ação maior. O regime de insulina envolve a administração de uma insulina basal e/ou de uma de ação rápida (30,32).

As insulinas basais que se encontram disponíveis no mercado são: a glargina, a detemir e a NPH. As duas primeiras correspondem a análogos da insulina e são

injetadas apenas uma vez ao dia, enquanto a NPH se trata de uma insulina humana de ação intermédia, tipicamente administrada duas vezes ao dia.

As insulinas bólus como são insulinas de ação rápida necessitam de várias administrações ao longo do dia. Os análogos disponíveis são a glulisina, a lispro e a aspártica, que são ultrarrápidos por apresentarem um tempo de atuação de 10 minutos. Em comparação a estes, a insulina humana regular demora cerca de 35 minutos para começar a atuar, sendo necessário injetar um pouco antes da refeição, ao contrário dos análogos que podem ser utilizados imediatamente depois das refeições (33).

<b>Insulinoterapia em doentes com DRC</b>					
	<b>Nome da Insulina</b>	<b>Tempo de Atuação</b>	<b>Atividade Máxima</b>	<b>Duração de Ação</b>	<b>Outras Indicações</b>
<b>Basal Humana</b>	NPH	1-4 h	4-12 h	Até 24 h	1-2/dia
<b>Análogo</b>	Glargina	1-3 h	constante	24 h	1/dia
	Detemir	1-3 h	constante	Até 24 h	1/dia
<b>Bólus Humana</b>	Regular	25-35 min	3-5 h	6-8 h	Utilização menos comum
<b>Análogo</b>	Lispro,	5-10 min	40-60 min	2-5 h	Pode ser administrada depois das refeições
	Aspártica,			3-5 h	
	Glulisina			2-5 h	

**Tabela 5.** Insulinoterapia em doentes com DRC. Esta tabela foi baseada na norma nº 025/2011 de 29/09/2011 atualizada a 27/01/2014 da Direção-Geral de Saúde, Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2 Insulina e no artigo “Diabetes Management in the Kidney Patient”.

Apesar de a insulina contribuir para o decréscimo significativo da HbA1c, esta tem um aspeto negativo. Ela influencia o peso dos indivíduos, colaborando para o seu aumento. Como forma de contrariar este efeito secundário foram realizados estudos acerca da associação da insulina basal a um ADO, verificando-se a neutralização do ganho de peso (34,35). Assim, a insulina é associada a uma equação terapêutica dupla ou tripla, em que um dos componentes é a metformina caso o doente não apresente contra-indicações para a sua utilização (34–36).

Segundo a norma nº 052/2011 da Direção-Geral de Saúde sobre abordagem terapêutica farmacológica na DM tipo 2 no adulto, a utilização da insulina é recomendada: (1) quando a hiperglicemia for marcadamente sintomática e/ou os valores

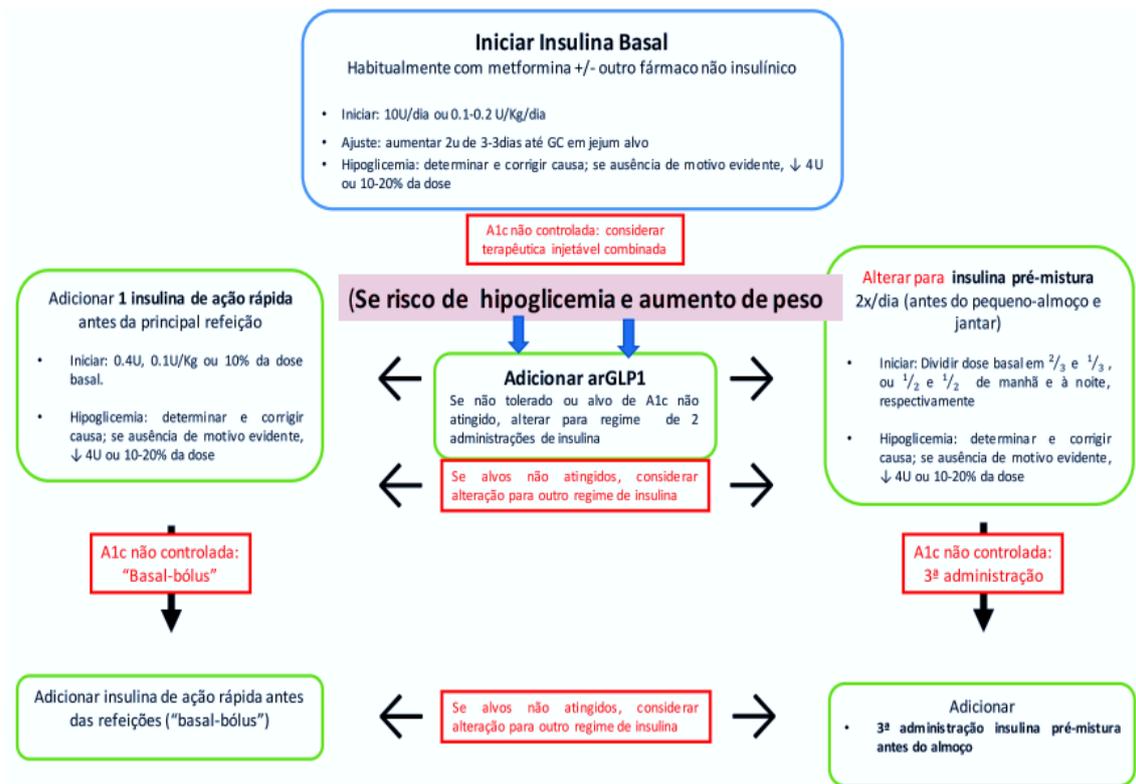
da HbA1c forem superiores a 10%, e/ou o doente apresentar glicemias elevadas na ordem dos 300-350 mg/dl; (2) quando após três meses de tratamento em monoterapia o controlo glicémico não é adequado e os valores da HbA1c são superiores a 9%; (3) quando o controlo metabólico é inadequado e é necessário reduzir em mais de 1% os níveis da HbA1c, apesar de nos últimos seis meses o doente ter seguido as medidas não-farmacológicas e a terapêutica dupla com ADOs, propostas pelo profissional de saúde (19).

Na figura 4 está representado um algoritmo acerca do método de insulino-terapia aprovado para os doentes diabéticos tipo 2 pela ADA. Este algoritmo recomenda a adição de um agonista dos recetores GLP-1, se existir risco de hipoglicemia e se o peso corporal for um aspeto importante da terapêutica, assim como a adição de insulina às refeições quando o alvo da HbA1c permanece acima do objetivo delineado decorridos três a seis meses de titulação de insulina basal (34–37).

Esta cobertura de insulina tem como intuito diminuir os picos de glicémia pós-prandiais e pode ser proporcionado por um de dois métodos (34–37). Um dos métodos é a terapêutica "basal-bólus" que envolve a adição à insulina basal, de um análogo de insulina de ação rápida antes da refeição (34–37). Inicialmente, este método é realizado apenas uma vez ao dia, geralmente antes da refeição com maior teor em hidratos de carbono responsável pelo pico de glicémia. Posteriormente, poder-se-á aumentar o número de administrações injetáveis de insulina prandial para pelo menos duas, se o valor da HbA1c continuar acima do valor delineado para o doente (34–37).

O outro método envolve a utilização de uma insulina pré-misturada. Este tipo de insulina consiste em uma combinação de insulina de ação intermédia com insulina regular ou com um análogo de ação rápida (34–37). Tal como o método anterior, neste também há uma abordagem gradual na adição de insulina pré-misturada (34–37). Primeiramente a insulina é administrada duas vezes ao dia, antes do pequeno-almoço e antes do jantar e, depois, caso o valor da HbA1c se encontrar muito aquém do traçado, adicionamos uma terceira injeção de insulina antes do almoço (34–37).

É de salientar que se optarmos pela adição de uma incretina ao invés de um dos dois métodos de insulina supramencionados, e o doente mesmo assim continuar a não apresentar resultados positivos na redução da HbA1c devemos implementar um dos dois esquemas de insulino-terapia explicados anteriormente (34–37). É de notar que os inibidores SGLT-2 e as TZDs, embora com risco de potenciar a retenção de fluídos, o aumento de peso e o risco de manifestação de novo ou agravamento de insuficiência cardíaca (IC), também são opções a considerar para além dos agonistas dos recetores GLP-1 (34–37).



**Figura 4.** Insulinoterapia na Diabetes tipo 2 – esquemas possíveis. Adaptado de: American Diabetes Association - Diabetes Care 2018.

## BIGUANIDAS

De acordo com as recomendações, a metformina continua a ser o fármaco de eleição para o tratamento inicial da diabetes, fruto da sua eficácia e segurança no controlo metabólico e da redução dos eventos cardiovasculares (19,22,30,35).

Este fármaco é um insulinosensibilizador pertencente à classe das biguanidas que atua principalmente sobre os hepatócitos e sobre o músculo, intervindo no metabolismo glucídico e lipídico através da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (38,39).

A AMPK é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina 172 e encontra-se presente em diversos órgãos e tecidos entre os quais o fígado, o tecido adiposo, o músculo, o coração e o hipotálamo (39). Esta enzima celular desempenha um importante papel na manutenção da homeostasia energética, diminuindo a neoglicogénese hepática e a síntese de ácidos gordos tanto no fígado como no tecido adiposo e estimulando a recaptação de glicose nos tecidos periféricos, quando existe

um aumento da razão intracelular de AMP (adenosina monofosfato):ATP (adenosina trifosfato) (39).

O mecanismo pelo qual a metformina ativa a AMPK ainda não se encontra bem elucidado (39). Existem teorias que este fármaco a ativa indiretamente, ao aumentar as espécies reativas de nitrogênio (RNS) (39). As RNS são uma família de moléculas antimicrobianas derivadas do óxido nítrico (NO) e superóxido ( $O_2^-$ ) capazes de ativar a LKB1 (serina-treonina quinase), enzima responsável pela fosforilação e ativação da AMPK (39). É de salientar que a inibição do complexo I da cadeia respiratória pela metformina favorece a produção de  $O_2^-$ , e conseqüentemente de RNS, estimulando indiretamente a AMPK (39).

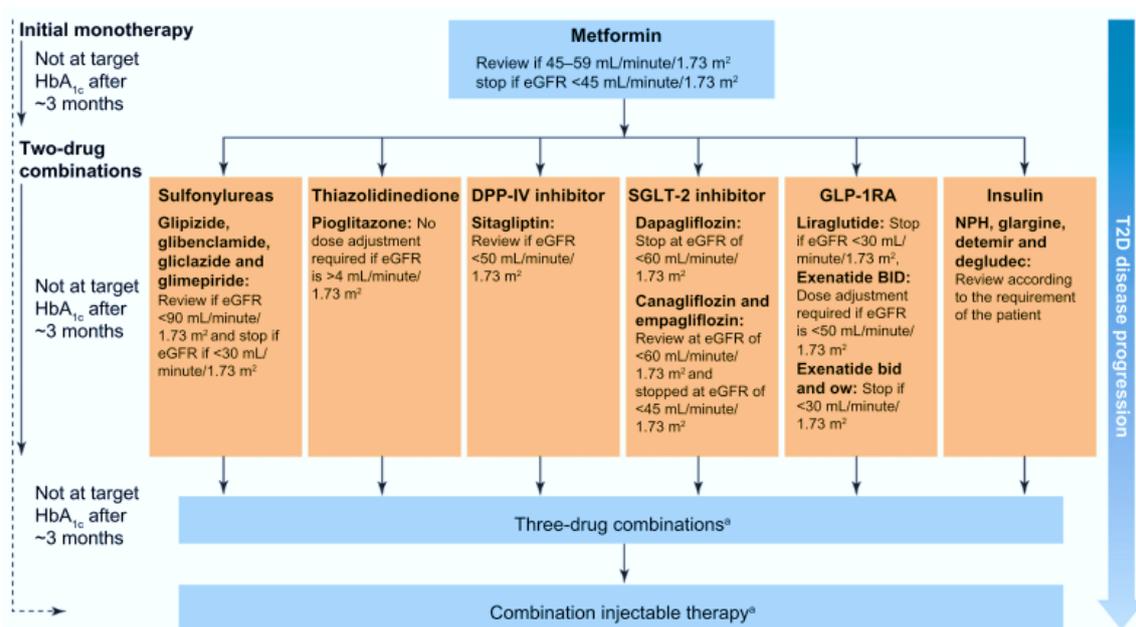
A metformina é absorvida predominantemente pelo intestino delgado e excretada na urina sob a sua forma inalterada (39). Em situações de insuficiência renal esta deixa de ser eliminada pelo rim, acumulando-se no sangue (39). Por isso é recomendado não iniciar a sua prescrição quando os valores da TFG estão entre os 30 e 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e encontra-se contraindicada quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (19,22).

Os sintomas gastrointestinais como as náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, correspondem aos efeitos secundários mais comuns da metformina, ao contrário da acidose láctica, que ocorre mais raramente (19,22).

A acidose láctica é o mais temido efeito secundário e é definida pelo nível de lactato plasmático superior a 5 mmol/L e pH inferior a 7,35 (40). Tal como foi referido o mecanismo de ação deste fármaco consiste na ativação da AMPK. Esta ao induzir a redução da produção de glicose hepática vai ativar o metabolismo anaeróbio e a produção de lactato e conseqüentemente vai aumentar o nível plasmático de lactatos, contribuindo para a acidose láctica. Apesar desta influência sobre a concentração de lactato, a maioria dos relatos de casos de acidose láctica tinham presentes outros fatores de risco para o seu desenvolvimento (40,41). Inclusivamente não foi encontrada uma relação linear entre a concentração elevada de metformina e a mortalidade por acidose láctica (40,41). Desta forma, crê-se que para que ocorra a acumulação de ácido láctico com o uso de metformina sejam necessárias outras intercorrências agudas que prejudiquem a capacidade de eliminação do lactato e da metformina e de condições que aumentem os níveis séricos de lactato (19,41). Como alguns exemplos temos a insuficiência renal associada a desidratação, infeção grave e choque, a hipoxia tecidual por insuficiência respiratória ou por insuficiência cardíaca e a insuficiência hepática (19,41).

Para além da interrupção da metformina quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> temos que a descontinuar quando: a concentração de creatinina sérica é superior a 1,4 mg/dl e a 1,5 mg/dl nas mulheres e nos homens, respetivamente; os efeitos adversos gastrointestinais são muito acentuados; o doente apresenta hiperlactacidémia ou insuficiência hepática; o doente necessite de realizar exames imagiológicos com contraste (19). Está recomendado o doseamento periódico da vitamina B12 e de ácido fólico nas pessoas medicadas com este fármaco a longo prazo, por induzir a diminuição destas vitaminas (36).

Da mesma forma que ocorre com qualquer um dos outros ADOs, caso o valor alvo de HbA1c não seja alcançado decorridos três meses, devemos ponderar uma das outras opções de tratamento (19,28). Nesta situação devemos associar à metformina um dos seguintes hipoglicemiantes: SUs, TZDs, inibidor da DPP-4, agonistas dos recetores do GLP-1, inibidores SGLT-2 ou insulina basal, tal como podemos observar na figura 3 (28,35,37). Caso não seja demonstrada uma redução da HbA1c clinicamente aceitável, após a averiguação de uma adesão correta à terapêutica dupla, dever-se-á interromper o fármaco associado em causa e iniciar outro com um mecanismo de ação distinto ou instituir uma terapêutica tripla (28,35,37).



**Figura 5.** Algoritmo do tratamento da hiperglicemia na diabetes mellitus tipo 2 segundo a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes / Associação Americana de Diabetes (EASD / ADA). Reproduzido com autorização da *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*,

Uma vez que a insulina é a mais eficaz dos agentes hipoglicemiantes esta, geralmente, costuma estar reservada para a terapia de terceira linha, exceto nas situações supramencionadas no tópico anterior (28,35,37). Assim, quando introduzimos a insulina no esquema terapêutico da DM tipo 2, o regime deve ser iniciado com a insulina basal antes de passar a estratégias mais complexas de administração de insulina como indica a figura 2 e foi explicado no tópico da insulina (28,35,37).

Se optarmos por um fármaco não-insulínico, como terceira opção terapêutica, o doente deve ser monitorizado, e esta abordagem deve ser imediatamente abandonada quando não houver benefícios no controlo da glicémia ou quando o doente estiver durante vários meses com hiperglicemia não controlada (28,35,37).

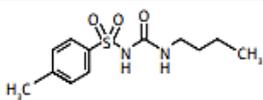
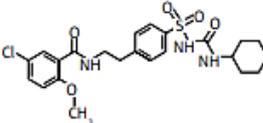
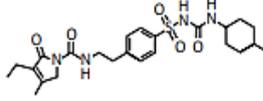
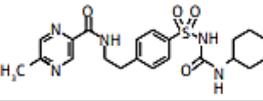
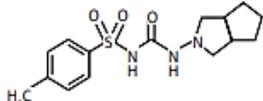
Por último, quando a metformina está contraindicada ou não é tolerada devemos optar por um dos agentes de segunda linha e os inibidores da DPP-4 são a opção preferencial neste cenário, embora possam vir a ser necessários alguns ajustes posológicos mais à frente aclarados (36).

## **SULFONILUREIAS**

As SUs constituem a classe de fármacos orais mais antiga (30,33). Estas juntamente com as meglitinidas são os segretagogos da insulina, que estimulam o pâncreas a sintetizar e libertar insulina (22,30).

O mecanismo de ação deste ADO consiste na despolarização das células  $\beta$ -pancreáticas através do encerramento dos canais de potássio sensíveis ao ATP e do aumento do influxo intracelular de cálcio (22,30).

Existem duas classes de SU, as de primeira geração, sendo compostas pela tolbutamina, acetoxamida, clorpropamida e tolazamida, e as de segunda geração compostas pela glibenclamida, glipizida, glimepirida e gliclazida (33). O uso destes fármacos está restrito aos de segunda geração e, dentro destes, a glipizida destaca-se das demais por apresentar características farmacocinéticas mais favoráveis (22,39,42).

Molecules	Gen.	Dose [mg]	Duration of action* T1/2	Activity of metabolites T1/2	Elimination	Structure
Tolbutamide	I	500–2000	Short 4.5 to 6.5 h	Inactive	Urine ≈ 100%	
Glibenclamide	II	2.5–15	Intermediate to long 5 to 7 h	Active 10 h	Bile ≈ 50%	
Glimepiride	II	1–6	Intermediate 5 to 8 h	Active 3 to 6 h	Urine ≈ 80%	
Glipizide	II	2.5–20	Short to intermediate 2 to 4 h	Inactive	Urine ≈ 70%	
Gliclazide	II	40–320	Intermediate 10 h	Inactive	Urine ≈ 65%	

**Tabela 6.** Características farmacocinéticas das diversas sulfonilureias. Reproduzido com a autorização *Archives of Medical Science*, copyright © 2015.

A glipizida juntamente com a gliclazida são as mais recentes SU seletivas para os recetores pancreáticos. Ambas são metabolizadas pelo fígado e excretadas pelo rim na sua forma inativa enquanto a glibenclamida e a glimepirida são excretadas inalteradas pelo rim (22,30,33). Além da glipizida ser excretada em metabolitos inativos na urina, esta apresenta uma semivida mais curta, tal como podemos averiguar na tabela 6, diminuindo o risco de hipoglicemias (42). Por estes motivos, a glipizida é a eleita para o tratamento dos doentes diabéticos com DRC e dos doentes em diálise, não apresentando contraindicações na sua utilização apenas precaução quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,33,42), enquanto a gliclazida é contraindicada quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,33).

Os metabolitos ativos da glibenclamida e da glimepirida têm uma semivida prolongada e na presença de compromisso renal o risco de hipoglicemia torna-se elevado. A eliminação dos metabolitos da glibenclamida é efetuada pelo sistema renal e hepatobiliar equitativamente e, apesar de só 50% ser excretada pelo rim este fármaco acumula-se quando há uma diminuição da TFG (39,42). Portanto as recomendações da KDOQI contraindicam a sua utilização quando a TFG se encontra abaixo dos 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,39). O mesmo não sucede com os metabolitos da glimepirida. Cerca de 80% são eliminados pelo rim, no entanto o tempo de atividade hipoglicemiante deste fármaco é menor que o anterior (39,42). Segundo as recomendações da KDOQI esta

deve ser iniciada com uma dose de 1 mg/dia quando a TFG estiver entre os 30 e os 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e suspensa quando a TFG se encontrar abaixo dos 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (22,33).

As SUs exercem efeitos semelhantes aos da metformina sobre a HbA1c mas o seu uso acarreta um risco maior de hipoglicemia, de ganho de peso (em média 2kg) e de eventos cardíacos (19,42). As hipoglicemias são mais comuns nas SU de ação prolongada, como a glibenclamida, e podem persistir durante horas, requerendo tratamento hospitalar. Os doentes devem ser alertados para este efeito secundário e para as situações mais prováveis para a sua ocorrência, sendo elas após o exercício físico, quando uma refeição é perdida ou quando se toma uma dosagem excessiva (42). Os doentes alcoólicos, desnutridos, com DRC ou IC ou doença gastrointestinal como são doentes de risco têm que ter mais cautela na utilização destes medicamentos (42). Em relação à mortalidade por causa cardíaca, sabe-se que a gliclazida ou glimepirida, comparativamente à glibenclamida, são mais seguras e têm uma mortalidade inferior (19,42).

## **MEGLITINIDAS**

Atualmente existem três meglitinidas, a repaglinida, a mitiglinida e a nateglinida, no entanto só a nateglinida se encontra disponível em Portugal (19). Estas tal como já foi referido anteriormente fazem parte dos segretagogos de insulina e atuam de forma similar às SUs, ligando-se a uma subunidade dos recetores SUR1 das sulfonilureias e bloqueando os canais de potássio sensíveis ao ATP (22,30). Contudo, estas têm um tempo de ação e semivida mais curtos, requerendo várias tomas diárias (19,22,30). Ao contrário das SUs, as meglitinidas provocam menos hipoglicemias e são mais úteis no controlo da hiperglicemia pós-prandial nos doentes que frequentemente omitem refeições ou que tenham estilos de vida inconstantes (19,22).

Apesar de não ser necessário nenhum ajuste posológico das meglitinidas, após a metabolização hepática a nateglinida dá origem a metabolitos ativos que são, maioritariamente, excretados pelo rim (cerca de 80%), ao contrário dos metabolitos da repaglinida em que apenas 10% são eliminados pelo rim e os restantes 90% pelas fezes (22,33,43–45).

A repaglinida apesar de não formar metabolitos ativos após a metabolização hepática, quando é administrada sucessivamente verifica-se um aumento da sua semivida, pelo que é recomendado precaução na sua titulação nos doentes com DRC

(22,33). Da mesma forma que são recomendadas medidas de precaução para a repaglinida, a nateglinida carece de cuidados quando a TFG é inferior a 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> (22,33,43). Alguns autores recomendam iniciar a repaglinida na dose de 0,5 mg e a nateglinida na dose de 60 mg com as refeições e com uma titulação cautelosa nos doentes com uma TFG inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (33,43). Nos doentes em diálise, a repaglinida é favorecida por causa dos seus metabolitos inativos mas, pelos motivos anteriormente descritos, é necessário cautela com a sua acumulação (33).

## **INIBIDORES ALFA-GLICOSIDASE**

O mecanismo de ação da acarbose, miglitol e voglibose resulta na inibição das enzimas responsáveis pela digestão dos hidratos de carbono, retardando a absorção de glicose e promovendo a diminuição da hiperglicemia pós-prandial (19,33,46,47). Os efeitos gastrointestinais são os mais comuns, tais como a diarreia e a flatulência (19,46,47).

A acarbose é metabolizada no trato gastrointestinal, principalmente por bactérias intestinais e por algumas enzimas digestivas (33,46–48). Aproximadamente 34% dos metabolitos decorrentes da metabolização são absorvidos e eliminadas pela urina e apenas um dos 13 metabolitos identificados na urina apresentam atividade inibitória (33,46–48). Ainda que menos de 2% da droga ativa seja excretada pelos rins, nos doentes com uma TFG inferior a 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> a concentração máxima de acarbose foi cinco vezes mais elevada do que nos doentes com boa função renal (33,46–48). Assim, segundo a KDOQI a acarbose encontra-se contraindicada para TFG inferiores a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, incluindo os doentes em diálise (18,33).

O miglitol não é metabolizado nos humanos ou em outros animais e como tal é excretado pelos rins sem nenhuma modificação (33,47,49). Uma dose de 25 mg é totalmente absorvida e mais de 95% dela é excretada na urina até 24h (33,47,49). Doses mais elevadas ficam acumuladas, pelo que o miglitol partilha da mesma contraindicação da acarbose para valores de TFG inferiores a 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (18,46,47).

Além das contraindicações supramencionadas destes fármacos, também é recomendado a sua suspensão quando os valores de creatinínemia são superiores a 2 mg/dl, devido ao risco de causar insuficiência hepática.

## **THIAZOLIDINEDIONAS**

A pioglitazona e a rosiglitazona são fármacos insulinosensibilizadores com risco de hipoglicemia mínimo, representando uma boa opção terapêutica para as pessoas com DM tipo 2 e DRC propensas a hipoglicemias. Estes agentes têm elevada sensibilidade sobre um grupo de receptores nucleares, os receptores-gama ativados por proliferador de peroxissomo (PPARs). Os PPARs são sensíveis à insulina e localizam-se em vários tecidos tais como o tecido adiposo, hepático e músculo-esquelético (22,33). Quando ativados desencadeiam a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lípidos (22,33). Deste modo, os efeitos pleiotrópicos destes receptores permitem que ocorra diminuição da neoglicogênese hepática e dos triglicérides, o aumento da lipoproteína de alta densidade, a redução da espessura da íntima carotídea e a modulação inflamatória (19,33).

As TZDs são metabolizadas pelo fígado em metabolitos inativos, como é o caso dos da rosiglitazona, e em ativos, como se verifica com os da pioglitazona. Nenhum destes agentes se acumulam na doença renal, não sendo necessário ajuste posológico mesmo nos doentes em diálise. Os metabolitos da pioglitazona são eliminados pela biliar e menos de 1% dos metabolitos da rosiglitazona são eliminados na urina sem modificações após a sua metabolização (47). Contudo, apesar destas características farmacocinéticas favoráveis, estas TZDs são frequentemente evitadas nos doentes em diálise devido ao risco de retenção de fluídos, de IC e do aumento do risco de fraturas ósseas.

A rosiglitazona apresenta um passado conturbado devido à sua associação com o aumento do risco de enfarte do miocárdio. Em 2007, Steve Nissen e Kathy Wolski autores de uma meta-análise acerca dos efeitos da rosiglitazona sobre o risco de enfarte do miocárdio, demonstraram que o fármaco em questão apresentava uma correlação positiva entre o aumento dos casos de enfarte do miocárdio e a sua toma, tendo sido contraindicado pela FDA (50–52). Em 2009 uma meta-análise da RECORD trial contrapõe estes resultados afirmando que o risco de enfarte proporcionado pela rosiglitazona é igual ou ligeiramente superior ao dos outros agentes hipoglicemiantes, como a metformina e as SUs (52–54). Apesar de não ser possível dissociar completamente este risco da rosiglitazona, este não é significativamente mais elevado como outrora alegavam e por esse motivo a FDA retirou as contraindicações impostas à rosiglitazona (51,52,55). No entanto, está contraindicada nos doentes com IC nos estadios 3 ou 4 da classe funcional da NYHA (New York Heart Association) ou na IC sintomática, devido à sua associação com o aumento das exacerbações da IC (56).

A pioglitazona apresenta efeitos benéficos na prevenção secundária de doença cardiovascular, nomeadamente nos eventos adversos cardíacos/cardiovasculares recorrentes, nos acidentes vasculares cerebrais e no enfarte do miocárdio (57). Contudo, esta tal como a rosiglitazona também se encontra contraindicada nos casos de IC já mencionados, pelas mesmas razões (58).

Estudos acerca do risco de IC e a toma de agentes hipoglicemiantes como a metformina, SUs e TZDs e estudos comparativos entre a pioglitazona e a rosiglitazona demonstraram que: o risco de IC nos indivíduos que tomam TZDs é 2 vezes superior comparativamente aos que usam metformina e SUs; que a rosiglitazona afeta mais o sistema cardiovascular do que a pioglitazona; e que a metformina é o fármaco mais seguro e as SUs e as TZDs necessitam de maior ponderação no ato de prescrever (52,59,60).

A pioglitazona também apresenta um historial controverso de aumento da incidência do cancro da bexiga. Algumas meta-análises constataam um aumento do risco de cancro da bexiga nos doentes que usam a pioglitazona em relação aos que nunca utilizaram, principalmente se a utilizaram durante longos períodos de tempo e em doses excessivamente altas (61–63). Outros estudos contrapõem e atestam que não existe esta correlação (61–63). Face a este possível risco, a agência europeia do medicamento e a FDA consideraram que a pioglitazona deve ser contraindicada em doentes com cancro da bexiga ativo, com antecedentes de cancro da bexiga ou com hematúria macroscópica (19,61).

## **INCRETINAS E DPP-4**

As incretinas são hormonas produzidas nos intestinos e lançadas para a circulação sanguínea em resposta à ingestão de alimentos, aumentando a secreção de insulina por um mecanismo dependente da glicose (64–66). Esta conexão entre o intestino e o pâncreas surgiu quando se demonstrou que a glicose administrada oralmente provoca uma maior produção de insulina do que quando administrada por via endovenosa (64).

A primeira incretina a ser isolada foi o peptídeo inibidor gástrico (GIP) que é responsável tanto pela inibição da secreção gástrica como pela estimulação da secreção de insulina, consoante a concentração de glicose no sangue (64–66). Mais tarde, foi descoberta a GLP-1, a segunda hormona incretina, capaz de estimular a

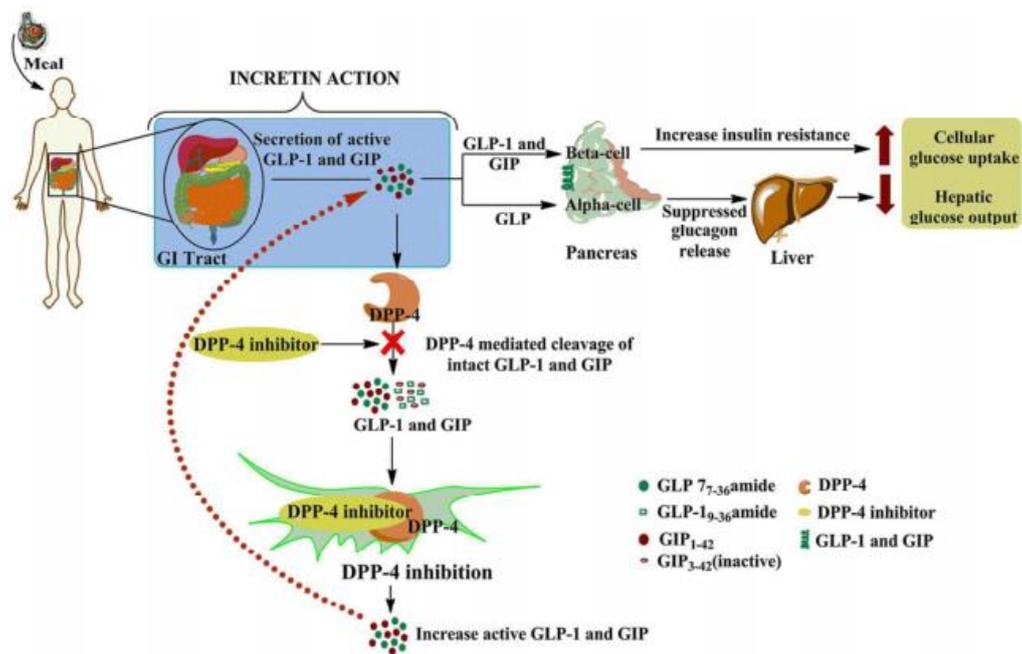
secreção de insulina e de inibir a produção de glucagon pelas células  $\alpha$ -pancreáticas, igualmente consoante a glicémia do indivíduo (64,66).

Estas hormonas são responsáveis por cerca de 70% da insulina libertada após a ingestão de alimentos, sendo o GLP-1 a incretina mais potente (64,66). Para além dos efeitos das incretinas no metabolismo glucídico, estas atrasam o esvaziamento gástrico, aumentam a saciedade e reduzem o peso (64,66).

O GLP-1 é segregado pelas células L enteroendócrinas, localizadas sobretudo no íleon distal e no cólon, apresentando um padrão bifásico (64,66). A primeira fase ocorre entre 10 e 15 minutos após a ingestão oral e a segunda fase entre 30 e 60 minutos (64,66). O tempo de semivida do GLP-1 endógeno é inferior a 2 minutos, uma vez que é rapidamente inativado pela enzima DPP-4 (64,66,67). Os seus metabolitos inativos têm uma semivida de cerca de 5 minutos e tanto estes como o GLP-1 ativo são maioritariamente eliminados pelos rins, tendo sido demonstrado que os doentes com DRC apresentam níveis superiores de metabolitos comparativamente aos indivíduos com rins saudáveis (64,66). Esta incretina liga-se a um recetor específico, o GLP-1R que é expresso em vários tecidos incluindo as células  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$  do pâncreas, nos pulmões, coração, rins, intestino, hipófise, pele, gânglios do nervo vago e em várias regiões do SNC (64,66).

O GIP é sintetizado e segregado pelas células K intestinais localizadas maioritariamente no duodeno e jejuno proximal (64,66). O seu tempo de semivida também é curto, durando entre 2 a 3 minutos e, tal como o GLP-1 é degradado pela enzima DPP-4 e excretado pela urina (64,66). Apesar da enzima DPP-4 ser responsável pela sua degradação em metabolitos inativos, foi demonstrado que a GIP é menos suscetível à ação desta enzima (64,66,67). Segundo um estudo cerca de 40% do GIP permanece intacto após a administração de DPP-4 endovenosa em humanos, enquanto só 20% do GLP-1 se encontra na sua forma original (66).

A enzima proteolítica ubiqüitária DPP-4 encontra-se em diversos tecidos incluindo o rim, trato gastrointestinal, o fígado e as vias biliares e fígado, placenta, útero, próstata, pele e linfócitos (65,66). Esta é a principal enzima envolvida na degradação das incretinas e, portanto, é a responsável pela inativação destas hormonas, contribuindo para a diminuição da libertação de insulina.



**Figura 6.** Mecanismos de ação das incretinas e da DPP-4. De um modo geral a secreção das incretinas (GLP-1 e GIP) ocorre em resposta à ingestão de alimentos, potenciando a entrada de glicose nas células e a diminuição da neoglicogênese hepática. Por sua vez, o aumento da concentração plasmática de incretinas faz com que a enzima proteolítica DPP-4 seja libertada para degradá-las em metabolitos. Esta imagem foi reproduzida com autorização do The Royal Society of Chemistry, copyright © 2013

A descoberta das incretinas e da enzima DPP-4 levou à criação de dois novos agentes hipoglicemiantes, os análogos do GLP-1 e os inibidores da DPP-4. O interesse por estas novas classes de fármacos foi impulsionado pela comprovação de que os inibidores da DPP-4 aumentam a concentração plasmática do GLP-1 e pelos efeitos benéficos dos GLP-1 na preservação das células  $\beta$ -pancreáticas e na regulação segura e eficaz da glicose com risco baixo de hipoglicémias (64,66,67).

## ANÁLOGOS DO GLP-1

Os agonistas do GLP-1 são mais resistentes à degradação pela enzima DPP-4 do que o GLP-1 endógeno (22,47). Este grupo de fármacos são administrados via subcutânea e associados a outro agente hipoglicemiante. Dentro desta classe temos o exanítido, liraglutido, albiglutido, dulaglutido, lixisenatido e o semaglutido (22).

Como já foi dito anteriormente, estes fármacos são responsáveis pela secreção de insulina e supressão de glucagon, consoante a concentração plasmática de glicose pelo atraso do esvaziamento gástrico, pelo aumento da saciedade e pela redução do peso (64,66).

Estes agentes apresentam algumas contraindicações e entre estas parece haver um alerta para todos os doentes com antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular da tiróide e para a síndrome MEN 2, devido ao aumento observado da incidência destas duas patologias em roedores, estando estritamente relacionado com a dose e o tempo de duração do tratamento (22). Além destas contraindicações, estes fármacos podem ser interrompidos quando os seus efeitos adversos não são tolerados. Os seus principais efeitos adversos são os sintomas gastrointestinais como as náuseas e vômitos, que tendem a ser mais severos nos indivíduos com DRT e, mais raramente, a pancreatite (22).

O exenatido é administrado 2 vezes por dia e é principalmente excretado pelos rins (22). Nos doentes com compromisso renal leve a moderado a sua depuração encontra-se ligeiramente diminuída (22), enquanto nos doentes com compromisso renal grave (TFG inferior a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) a exposição média ao exenatido aumentou 3,4 vezes em comparação com a dos indivíduos com função renal normal (22,68). Assim, este encontra-se contraindicado nos doentes com TFG inferior a 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>, incluindo os doentes em diálise (22,47). Segundo o estudo EXSCEL este agonista do GLP-1 não apresenta um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou EAM não fatal) ou um aumento no número de hospitalizações por IC ou do número de mortes por qualquer causa. É de salientar que estes resultados cardiovasculares foram igualmente observados com a utilização do lixisenatido.

O lixisenatido é administrado 1 vez por dia e como um péptido este é eliminado por meio da filtração glomerular, seguida da reabsorção tubular e posteriormente da degradação metabólica (22,47). Esta sequência origina peptídeos e aminoácidos que são introduzidos no metabolismo das proteínas (22). Em pessoas com DRC observou-se a sua acumulação e, portanto, é recomendado monitorizar a sua administração quando a TFG se encontra entre os 30 - 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e descontinuar nos casos de DRC grave, nos estádios 4 e 5, e nos doentes em diálise (22,68). Apesar do lixisenatido apresentar efeitos cardioprotetores houve um grupo de indivíduos que não apresentaram esta cardioproteção, sendo que na população diabética com antecedentes de síndrome coronária aguda é necessária precaução na sua utilização (22).

O liraglutido, o dulaglutido, o albiglutido e o semaglutido, assim como o fármaco anterior, apresentam uma semivida longa necessitando apenas de uma única dose diária (22). Além disso, a diminuição da TFG e a progressão da DRC não parecem influenciar a eliminação destes quatro agentes, não existindo incremento das suas concentrações plasmáticas nem a necessidade de ajustes posológicos até mesmo nos indivíduos em diálise (22,68,69). No entanto, devido aos seus efeitos gastrointestinais é recomendado precaução na sua utilização, principalmente nos indivíduos com TFG inferior a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (22,68).

O metabolismo do liraglutido é semelhante ao das proteínas, não havendo um órgão específico pela sua eliminação (22,47). Foi demonstrado nos estudos LEADER-Renal, LEADER e LIRA-Renal que este agente é responsável por uma redução na ordem dos 22% nos desfechos renais, principalmente à custa da diminuição da incidência de proteinúria de novo, e pela redução da ocorrência de eventos cardiovasculares adversos (morte cardiovascular, enfarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal), diminuição do número de mortes por qualquer causa e do número de hospitalizações por IC (22,69–71). Estes três estudos demonstraram que não existem diferenças significativas entre o grupo do liraglutido e o grupo placebo na duplicação da creatinina e na necessidade de terapia de substituição da função renal nos casos de DRT e que apesar do declínio da TFG ser ligeiramente mais lento no grupo do agonista do GLP-1, a TFG diminui continuamente nos dois grupos em questão (22,69–71).

O semaglutido demonstra efeitos positivos na incidência da nefropatia e no atraso da progressão da nefropatia, assim como na redução dos eventos adversos cardiovasculares (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) (22). Em relação ao albiglutido e ao dulaglutido não existem estudos publicados acerca dos desfechos renais nem informação relevante acerca dos efeitos cardiovasculares (22).

## **INIBIDORES DA DPP-4**

Existem 5 tipos de inibidores da DPP-4: alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina (22,65). Estes fármacos, tal como já foi dito, apresentam efeitos convergentes nas células pancreáticas, estimulando as células  $\beta$  e inibindo as células  $\alpha$ , indiretamente por meio da inibição da enzima DPP-4 e aumento da

concentração plasmática das incretinas (22,65). Além disso, são neutros em relação ao peso (22).

Apesar de partilharem o mesmo mecanismo de ação estes têm heterogeneidade estrutural que se traduz em diferentes propriedades farmacológicas e diferentes vias metabólicas e de excreção. A alogliptina, a vildagliptina, a saxagliptina e a sitagliptina são excretados predominantemente pelos rins e, portanto, requerem ajustes de dosagem em pacientes com DRC moderada ou grave (22,68). Em contraste, a linagliptina exibe baixos níveis de excreção renal e não requer ajustes posológicos (22,68). No geral, essa classe de medicamentos é bem tolerada e pode ser usada em todos os estádios da DRC.

A sitagliptina foi a primeira a ser aprovada pela FDA, em 2006, em monoterapia e em combinação com metformina ou uma tiazolidinediona e, subsequentemente, com sulfonilureia e sulfonilureia mais metformina (65). A Comissão Europeia aprovou a utilização de sitagliptina em associação com metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas e com metformina mais sulfonilureias. Cerca de 80% dos seus metabolitos são excretados pelos rins na sua forma original, sendo necessário regular a sua dose consoante o estadio da DRC, devido ao risco de acumulação (68). A dose habitual de 100 mg/dia deve ser ajustada para 50 mg/dia em doentes com DRC moderada. Quando a TFG é inferior a  $30 \text{ ml/min}1.73\text{m}^2$  ou o doente se encontra em diálise, a dose é reduzida para 25 mg/dia (46,68).

A vildagliptina é metabolizada, principalmente nos rins, em metabolitos inativos (46,68). A Comissão Europeia também aprovou a utilização de vildagliptina em associação com metformina, sulfonilureias ou tiazolidinedionas. Em pacientes com DM tipo 2 e com DRC moderada a grave, são necessárias reduções para metade da dose habitual da vildagliptina, ou seja, a dose passa a ser 50 mg/dia (46,68).

A saxagliptina é metabolizada pelo fígado em metabolitos com aproximadamente 50% da atividade do agente antecessor, que são eliminados maioritariamente através da filtração renal (46,47,68). A dose normal de 5 mg/dia deste fármaco deve ser reduzida para 2,5 mg/dia nos doentes com DRC moderada ou grave e é recomendado a sua interrupção nos doentes em diálise (46,68).

A alogliptina também é excretada na urina e os seus metabolitos encontram-se inalterados, necessitando de ajuste posológico (46,47,68). A dose habitual é de 25 mg/dia mas para indivíduos com uma TFG entre  $30$  e  $60 \text{ ml/min}1.73\text{m}^2$  a dose é de 12,5 mg/dia e 6,25 mg/dia quando a perda de função renal é mais acentuada ou quando os doentes se encontram em diálise (46,68).

Enquanto todos os outros agentes desta classe são eliminados pelos rins, a linagliptina é o único inibidor da enzima DPP-4 que é metabolizado e eliminado pelo sistema hepatobiliar, não necessitando de ajustes posológicos consoante o estadió da DRC ou mesmo quando a TFG é inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (46,68). Na população em diálise este não se encontra contraindicado mas é recomendado precaução na sua administração (46,68). Alguns estudos têm demonstrado que a linagliptina exerce efeitos benéficos na redução da albuminúria, que parecem ser independentes do controlo da glicose e do da pressão arterial (22). Contudo ainda estão a decorrer estudos para confirmar estas observações assim como se esta redução contribui para a preservação da TFG (22).

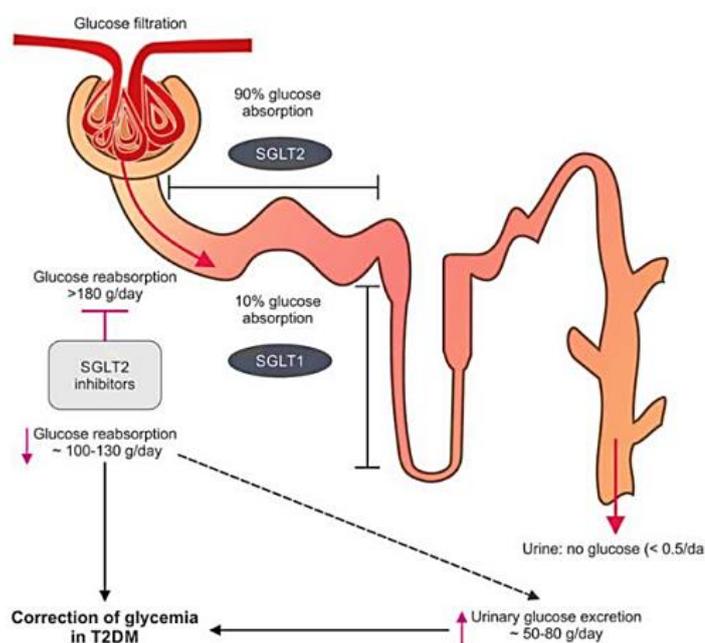
Estes fármacos têm sido alvo de inúmeros estudos acerca dos benefícios renoprotectores e cardiovasculares mas nenhum apresenta resultados satisfatórios. De facto, recentemente foi reportado que alguns inibidores da DPP-4, tais como a linagliptina, a saxagliptina e a sitagliptina, reduzem a excreção de albumina pela urina, mas não foi observado qualquer efeito significativo na TFG na maioria dos estudos (22). Os efeitos a longo prazo dos inibidores da DPP-4 sobre os desfechos renais e o desenvolvimento de DRT permanecem amplamente desconhecidos (22,72–74). Relativamente aos estudos realizados com inibidores da DPP-4 acerca dos eventos cardiovasculares e taxas de mortalidade, incluindo os ensaios prospetivos de evolução cardiovascular EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 e TECOS, os inibidores da DPP-4 não apresentam diferenças significativas nestas variáveis quando comparados ao placebo (22,72,74–77). As taxas de hospitalizações por IC não foram diferentes nos estudos que comparavam um placebo com a alogliptina (EXAMINE) ou com a sitagliptina (TECOS) (22,74,77). Contudo, os que comparavam a saxagliptina a um placebo (SAMOR-TIMI 53) reportaram um aumento das hospitalizações por IC no grupo de indivíduos que utilizaram o inibidor da DPP-4 (72). Estes resultados foram mais relatados nos indivíduos que apresentavam alguns fatores cardiovasculares de risco, como por exemplo IC prévia, DRC na entrada do estudo e níveis elevados de peptídeos natriuréticos (72). É de notar que este aumento do risco de hospitalização por IC não foi associado a um aumento do risco de morte por desfechos cardiovasculares ou mortalidade por todas as causas no grupo tratado com saxagliptina (72). Assim todos os doentes que estejam a usar este fármaco devem ser informados para contactar os profissionais de saúde em caso de sintomas e sinais de IC (22,72,75–77).

Por último, foram reportados, mais raramente, casos de pancreatite aguda e de cancro do pâncreas e como tal os doentes são aconselhados a parar de tomar o fármaco e procurar ajuda médica quando desenvolvem dores abdominais severas (22,76).

## INIBIDORES DOS COTRANSPORTADORES DE SÓDIO-GLICOSE TIPO 2 (SGLT-2)

Há duas famílias distintas de transportadores de glicose no epitélio renal, que atuam sinergicamente, para promover a reabsorção de glicose do lúmen tubular: os membros da família GLUT (transportadores de glicose), responsáveis pela difusão facilitada de glicose e os cotransportadores de sódio e glicose (78). Os cotransportadores de sódio e glicose encontram-se na membrana luminal do epitélio do túbulo renal proximal e são capazes de transportar glicose contra o seu gradiente de concentração, ou seja, através de transporte ativo (78,79). De entre os vários membros desta família SGLT os mais estudados são o SGLT1 e o SGLT2 (78,79).

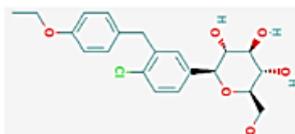
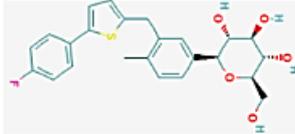
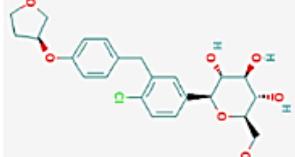
O SGLT2 é quase exclusivamente expresso nos segmentos proximais do túbulo contornado proximal, onde é responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose filtrada pelo rim (22,78,79). A inibição farmacológica destes transportadores promove a excreção urinária de glicose para cerca de 80 gr/dia, dependendo da glicémia e da TFG, permitindo um melhor controlo da glicemia e do nível de HbA1c (22,78,79). Além disso, os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) estão também associados a perda de peso, em regra mais ou menos 2 Kg, a redução da pressão arterial sistólica e diastólica (-2-4 mmHg e -1-2 mmHg, respetivamente), e a um ligeiro aumento do colesterol LDL e HDL (22,78,79) (78).



**Figura 7.** Mecanismo de ação dos inibidores seletivos do SGLT2 no mecanismo de absorção da glicose na diabetes tipo 2. Reproduzido com a autorização da Revista Portuguesa de Diabetes, 2017

Em relação aos efeitos adversos desta classe medicamentosa temos: o aumento da frequência e volume urinários; o aumento das infecções micóticas no trato geniturinário, mais precisamente o trato genital, devido ao aumento da glicosúria; o aumento da cetoacidose diabética; o aumento da desidratação e hipotensão, assim como o aumento dos eventos renais em doentes com doença renal prévia (80–82).

Dado o seu mecanismo de ação, estes agentes apresentam vantagens face aos outros antidiabéticos por não dependerem da secreção de insulina, podendo ser prescritos nas situações de falência marcada das células  $\beta$ -pancreáticas ou nas situações de insulinoresistência, com um risco mínimo de indução de hipoglicemia (22,78,79).

Drug	Manufacturer	Registered dose	Structure	Half-life (hrs)	Elimination
Dapagliflozin	AstraZeneca	5 and 10 mg		12.2	75% urine 21% feces
Canagliflozin	Janssen	100 and 300 mg		11 - 13	52% feces 33% urine
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim	10 and 25 mg		12.4	54% urine 41% feces

**Figura 8.** Inibidores do SGLT2 aprovados pela FDA. Reproduzido com a autorização do Current Diabetes Reports (2018), copyright © 2018.

Nos últimos anos foram desenvolvidos vários iSGLT2, estando aprovados na Europa a dapagliflozina, a canagliflozina e a empagliflozina. Cada um dos 3 iSGLT2 aprovados pela FDA exibe um grau substancial de excreção renal e, portanto, estão associados ao aumento da acumulação nos indivíduos com DRC. Estes exibem uma eficácia reduzida e toxicidade aumentada nos doentes com DRC moderada a grave, estando contraindicados naqueles com uma TFG inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Estes 3 agentes estão indicados para o controlo da glicemia em adultos em monoterapia ou em terapia de associação, sendo a dose diária recomendada de: 10 mg/dia ou 25mg/dia para a empagliflozina, 100 mg/dia ou 300 mg/dia para a canagliflozina e 5 mg/dia ou 10 mg/dia para a dapagliflozina (22,78,79).

A empagliflozina é o iSGLT2 mais seletivo para os SGLT2. Existem vários estudos a demonstrarem a sua eficácia e segurança na redução da HbA1c, no peso corporal e na pressão arterial assim como na redução dos eventos adversos cardiovasculares. O EMPA-REG OUTCOME avaliou o efeito da empagliflozina comparativamente ao placebo na ocorrência de eventos adversos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou EAM não fatal) (22,83). Os seus resultados demonstraram que houve uma redução na ordem dos 14% no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou EAM não fatal) nos indivíduos sob empagliflozina face ao placebo; uma redução de 32% no número de mortes por qualquer causa; e uma redução de 35% nas hospitalizações por IC. Nos dados deste estudo foram ainda reportadas melhorias em diversos parâmetros, sendo estes: HbA1c, peso corporal, pressão arterial sistólica e colesterol HDL (22,79,83). Um outro estudo do EMPA-REG OUTCOME sobre a progressão da doença renal demonstrou que os doentes tratados com este fármaco beneficiam de uma redução de 39% na incidência ou progressão da nefropatia diabética e de uma menor ocorrência de progressão para proteinúria, duplicação do valor da creatinínemia, início da terapêutica dialítica ou morte por doença renal (22,79,83).

Tal como a empagliflozina, a canagliflozina foi sujeita a diversos estudos acerca da sua tolerância, eficácia e segurança em relação aos seus efeitos renais e cardiovasculares. O CANVAS, tal como o EMPA-REG OUTCOME comprometeu-se em estudar os efeitos da canagliflozina comparativamente ao placebo na ocorrência de eventos adversos cardiovasculares (79,84,85). Os seus resultados demonstraram que houve uma redução na ordem dos 14% no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou EAM não fatal) nos indivíduos sob empagliflozina face ao placebo; uma redução de 13% tanto para o número de mortes por qualquer causa como para o número de mortes por causas cardiovasculares; e uma redução de 33% nas hospitalizações por IC nos indivíduos (79,84,85). Comparativamente aos doentes do grupo placebo, os doentes do grupo da canagliflozina obtiveram melhores resultados nos desfechos renais compostos por uma redução mantida de 40% na TFG ou necessidade de terapia de substituição da função renal ou morte por causas renais; assim como reduziu em cerca de 27% a progressão da albuminúria e em 40% a duplicação da creatinina (79,84,85). Para além dos efeitos adversos conhecidos dos iSGLT2 foram reportados outros dois efeitos colaterais. Segundo os resultados deste estudo, parece que este agente se associa a um aumento das taxas de amputações dos membros inferiores bem como das fraturas ósseas. Os

casos de amputação foram maiores nos doentes que apresentavam antecedentes de amputação ou de doença vascular periférica (79,84,85).

A dapagliflozina ao contrário dos outros iSGLT2 está contraindicada nos doentes com uma TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pois houve mais reações adversas de elevação da creatinina, fósforo, hormona da paratiroide e hipotensão no grupo de indivíduos tratados com este fármaco, comparado com os do grupo placebo (82,86–88). Apesar destes resultados, verificou-se que este agente independentemente da TFG tem efeitos positivos na redução do peso corporal, da pressão arterial, da albuminúria e do ácido úrico, devido ao seu efeito diurético (79). Como efeitos adversos este agente parece aumentar o risco de fratura, de hipotensão ortostática, de desidratação e de eventos renais em doentes com doença renal. Este fármaco também se encontra associado a um aumento do cancro da mama e da bexiga, estando contraindicado nesta população alvo. Tal como os agentes supracitados, a dapagliflozina encontra-se associada a redução do risco de eventos cardiovasculares, do número de mortes por causa cardíaca ou por qualquer causa, da incidência da progressão da DRC para o estadio 5 e das amputações dos membros inferiores (89,90). Contudo, ainda são necessários mais estudos acerca dos efeitos renoprotetores e cardiovasculares tais como existem para os outros dois iSGLT2.

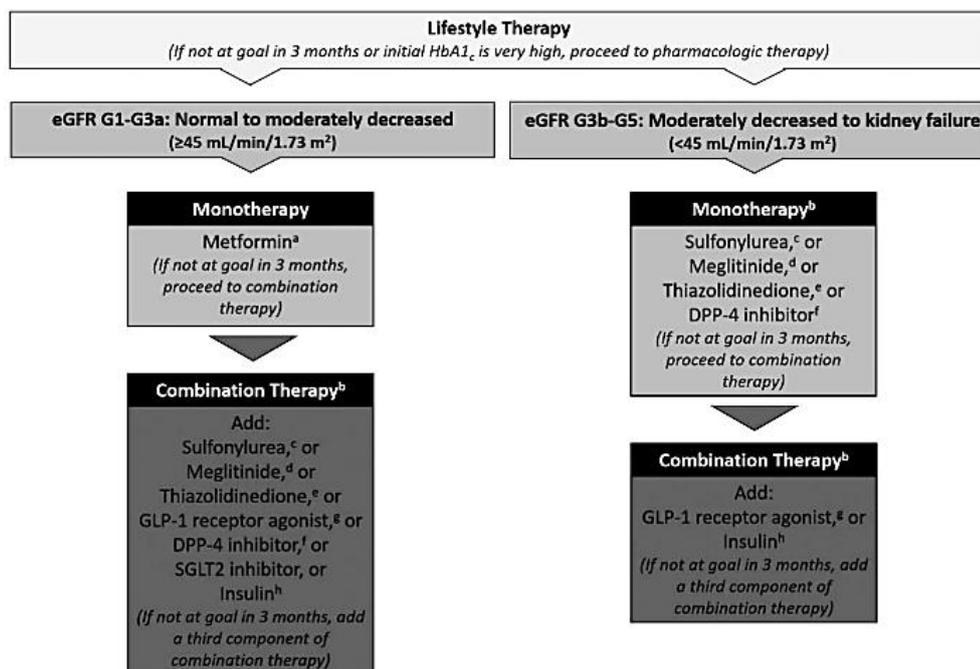
## CONCLUSÃO

O tratamento da diabetes no doente com doença renal crónica acarreta desafios adicionais em relação à definição dos objetivos glicémicos e da terapêutica utilizada para os alcançar. Estas duas doenças exigem o trabalho conjunto entre uma equipa multidisciplinar, constituída por nefrologistas, endocrinologistas, enfermeiros e nutricionistas e o doente para estabelecer o plano terapêutico mais adequado e eficaz. A educação do doente é a base para uma correta adesão à terapêutica não-farmacológica e farmacológica, essenciais para o atraso da progressão da doença renal e do aparecimento de outras complicações da própria diabetes. Assim, antes de definir qualquer esquema terapêutico o doente deve perceber como progride a doença e o que a impede de avançar no tempo. Além disso, deve perceber os benefícios que o tratamento oferece para impedir o desfecho renal e a necessidade de tratamento de substituição da função renal.

O delineamento de um esquema nutricional e a orientação para a prática física são a base do tratamento não-farmacológico, que juntamente com a monitorização da glicémia e os agentes hipoglicemiantes constituem o tratamento da hiperglicemia neste grupo de indivíduos.

Segundo os estudos da ACCORD, ADVANCE, VADT e das orientações da prática clínica para a doença renal crónica e para a diabetes da KDIGO e da KDOQI o nível da HbA1c deve ser inferior a 7% e só em casos particulares, nomeadamente nas situações de risco de hipoglicémia em indivíduos com comorbilidades ou com esperança média de vida baixa estes níveis devem ser superiores a 7% (18). Apesar das limitações que a HbA1c apresenta, particularmente nos doentes em diálise, esta continua a ser a eleita para a monitorização dos níveis de glicemia (12,18,21). Futuramente, crê-se que a albumina glicada ou a frutossamina poderão ser medidas vantajosas para supervisionar os níveis de glicose no sangue dos indivíduos em diálise (24).

Os agentes hipoglicemiantes são essenciais para alcançar o alvo terapêutico da HbA1c no entanto, com a perda da função renal e da taxa de filtração glomerular a utilização destes agentes carece de cuidados acrescidos. A maior parte é excretada pelo rim e, como tal a sua acumulação é inversamente proporcional à redução da taxa de filtração glomerular, necessitando de ajuste posológico. Os únicos antidiabéticos orais que não necessitam de ajustes de dose são as tiazolidinedionas, a albiglutida, a dulaglutida e a linagliptina (22). Na figura 9 encontra-se representado um algoritmo terapêutico proposto para os doentes diabéticos com compromisso renal (22).



**Figura 9.** Algoritmo de tratamento glicêmico proposto para pacientes com compromisso renal. Reproduzido com autorização do Postgraduate Medicine (2018), copyright © 2018. <sup>a</sup>A metformina deve ser descontinuada quando a TFG estiver abaixo dos 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e administrada com precaução quando a TFG estiver entre os 30 e os 45 ml/min /1,73m<sup>2</sup>. <sup>b</sup>A lista farmacológica descrita não apresenta uma ordem hierárquica de utilização. A combinação de um inibidor da DPP-4 com um agonista do recetor da GLP-1 não é recomendada. <sup>c</sup>A glipizida é a sulfonilureia preferida nos doentes com insuficiência renal; A dosagem inicial e de manutenção deve ser conservada para evitar hipoglicemias. O glibureto deve ser evitado e a glimepirida deve ser utilizada com cautela quando a TFG estiver inferior a 60 ml/ min / 1,73 m<sup>2</sup>. <sup>d</sup>As meglitinidas são úteis no tratamento da hiperglicemia pós-prandial e indicadas para os doentes com estilos de vida inconstantes e nos que omitem refeições. <sup>e</sup>As tiazolidinedionas são contraindicadas nos doentes com risco de retenção de líquidos ou insuficiência cardíaca. <sup>f</sup>São necessários ajustes posológicos para a alogliptina, saxagliptina e sitagliptina. <sup>g</sup>Os agonistas dos recetores da GLP-1 podem ser utilizados nos indivíduos com DRC grave no entanto quando a TFG é inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> é necessário monitorização. O exenatido não é recomendado no na DRC grave (estadio 4 a 5) e o lixisenatido não é recomendado na DRT. <sup>h</sup>A insulina pode ser uma escolha de primeira linha nos doentes que apresentam níveis elevados de glicémia (na ordem dos 300-350 mg/dl) e com valores de HbA1c superiores a 10%, e naqueles com contraindicações para os ADOs. Os doentes com DRC requerem ajustes da dose de modo a evitar as hipoglicemias.

Em suma, o grande dilema do tratamento da hiperglicemia em doentes com doença renal crónica é “como ajustar os valores da glicémia de forma segura e eficaz sem causar efeitos secundários graves?”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2016. 2016; Available from: <http://www.spd.pt/index.php/observatrio-mainmenu-330>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37(SUPPL.1):S81-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
3. Guimarães J, Bastos M, Melo M, Carvalheiro M. Nefropatia diabética: Taxa de filtração glomerular calculada e estimada. *Acta Med Port.* 2007;20(2):145–50.
4. Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Gabinete do Registo da Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. 2018;1–118. Available from: [http://www.spnephro.pt/tratamento\\_da\\_doenca\\_renal\\_terminal/2018/tratamento\\_da\\_irct/305](http://www.spnephro.pt/tratamento_da_doenca_renal_terminal/2018/tratamento_da_irct/305)
5. Salgado, Patrícia Paz Cabral de Almeida; Santos Júnior, Augusto César Soares dos; Oliveira, Munira Martins de; Penido, Mariana Guimarães; Santana, Nereida Faria; Silva ACSE. Fisiopatologia da nefropatia diabética. *Rev Médica Minas Gerais.* 2004;14(3):180–5.
6. Dounousi E, Duni A, Leivaditis K, Vaios V, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Improvements in the Management of Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2015;12(1–2):119–33. Available from: <http://www.soc-bdr.org/content/e4/e887/volRdsVolumes17003/issRdsIssues17109/chpRdsChapters17137/strRdsArticles17163/?preview=preview>
7. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. 2017;579–92.
8. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;28(4):1023–39. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2016060666>
9. Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes* [Internet]. 2018;67(June):1729–41. Available from: <http://doi.org/10.2337/dbi17-0044>
10. Rops ALWMM, Hoven MJ Van Den, Veldman BA, Salemink S, Vervoort G, Elving LD, et al. Urinary heparanase activity in patients with Type 1 and Type 2 diabetes.

- Nephrol Dial Transpl. 2018;(July):737–42.
11. Hoven MJ Van Den, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P, et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2006;70(12):2100–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001985>
  12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol* [Internet]. 2013;3(1). Available from: <http://www.kidney-international.org>
  13. Batu Demir D, Cooper ME. New strategies to tackle diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):348–54.
  14. DGS. Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. Norma da Direção Geral da Saúde [Internet]. 2012;1(1):9. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
  15. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial. 2014;376(9739):419–30.
  16. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease : *Diabetes Care*. 2016;39(May):694–700.
  17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Ph D, Emanuele N, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;129–39.
  18. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Natl Kidney Found* [Internet]. 2012;60(5):850–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.005>
  19. DGS. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Norma da Direção Geral da Saúde. 2015;1–28.
  20. Robinson TW, Freedman BI. Assessing Glycemic Control in Diabetic Patients With Severe Nephropathy. *J Ren Nutr* [Internet]. 2013;23(3):199–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.021>
  21. Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH P. A Critical Evaluation of Glycated Protein Parameters in Advanced Nephropathy : A Matter of Life or Death. *Diabetes Care*. 2012;35(2).
  22. Tong L, Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. *Postgrad Med* [Internet].

- 2018;00(00):1–13. Available from:  
<https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1457397>
23. Ahmed Z, Simon B, Choudhury D. Management of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2009;121(3):52–60.
  24. Freitas, Priscila Aparecida Correa, Lethicia Rozales Ehlert JLC. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;2(13).
  25. Dozio E, Corradi V, Proglia M, Vianello E, Menicanti L, Rigolini R, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis ( CKD-G5D ). *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;140:9–17. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.017>
  26. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;64(4):510–33. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.001>
  27. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014;89(11):1564–71. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.013>
  28. Duarte R, Nunes JS, Dores J, Rodrigues E, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida. 2013;8(1):30–41.
  29. Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, DeLange-Hudec S, Lee H, et al. A Randomized Trial of Two Weight- Based Doses of Insulin Glargine and Glulisine in Hospitalized Subjects With Type 2 Diabetes and Renal Insufficiency. *Diabetes Care* [Internet]. 2012;35(10):1970–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699288>
  30. Garg R, Williams ME. Diabetes Management in the Kidney Patient. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):135–56.
  31. Rajput R, Sinha B, Majumdar S, Shunmugavelu M, Bajaj S. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2018 Jul 17];127:10–20. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315574>
  32. DGS. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2 Insulina. Norma da Direção Geral da Saúde. 2014;1–11.

33. Boyle SM, Simon B, Kobrin SM. Antidiabetic Therapy in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2015;28(4):337–44.
34. Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2015;29(2):295–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018>
35. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *J Clin Appl Res Educ.* 2017;40(January).
36. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2.* 2018;
37. R. Duarte, J. Silva Nunes, J. Dores JLM. *Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD).* *Rev Port Diabetes.* 2013;8(1).
38. Santomauro Jún AC, Ugolini MR, Santomauro AT, Souto RP do. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008;52(1):120–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302008000100017&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000100017&lng=pt&tlng=pt)
39. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease : Is the landscape clear enough ? *World J Diabetes.* 2014;5(5):651–8.
40. Khalid A, Wolfram J, Mu C, Mai J, Yang Z, Wang F, et al. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(13):1063–72.
41. Chowdhury TA, Srirathan D, Abraham G, Oei EL, Fan SL, McCafferty K, et al. Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease? *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(2):156–61.
42. Sola D, Rossi L, Piero G, Schianca C, Maffioli P, Bigliocca M, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci* [Internet]. 2015; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548036/>
43. Bscphm LM. Optimal Medication Dosing in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Can J Diabetes* [Internet]. 2014;38(5):334–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.04.006>
44. Starlix [prescribing information]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2000.
45. Prandin [prescribing information]. Plainsboro (NJ): Novo Nordisk Inc. 2017.

46. Betônico C, Titan S, Correa-Giannella M, Nery M, Queiroz M. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics* [Internet]. 2016;71(1):47–53. Available from: <http://clinics.org.br/abstract.php?id=1715>
47. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2011;12(1):57–69.
48. Precose [prescribing information]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. 2011. p. 1–13.
49. Glyset [prescribing information]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. 2008. p. 3–15.
50. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;2457–71.
51. Fiore K, Writer S. FDA Clears Avandia of MI Risk. 2018. p. 1–4.
52. Ian M. Breunig, PhD; Fadia T. Shaya, PhD; Mary Lynn McPherson, PharmD, BCPS, CDE; and Soren Snitker, MD P. Development of Heart Failure in Medicaid Patients with Type 2 Diabetes Treated with Pioglitazone, Rosiglitazone, or Metformin. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):895–903d.
53. Home PD, Pocock SJ, Beck-nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes ( RECORD ): a multicentre , randomised , open-label trial. 2006;2125–35.
54. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-uhlig S. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166.
55. FDA. FDA Drug Safety Communication : FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. 2018;2–5.
56. Avandia (prescribing information). GlaxoSmithKline. p. 1–34.
57. Jong M De, Worp HB Van Der, Graaf Y Van Der, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;1–11.
58. Actos (prescribing information). Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2011.

59. Varas-lorenzo C, Margulis A V, Pladevall M, Riera-guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs : systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;
60. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones : systematic review and meta-analysis of observational studies. 2011;
61. FDA. FDA Drug Safety Communication: Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. 2016;2–5.
62. Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes : retrospective cohort study using datasets from four European countries. *Br Med J.* 2016;
63. Pioglitazone use in patients with diabetes and risk of bladder cancer : a systematic review and meta- analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;1627–38.
64. Lee Y, Jun H. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* [Internet]. 2018;63(1):9–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.010>
65. Li N, Wang L, Jiang B, Li X, Guo C. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Chem.* 2018;151.
66. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins : GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131–57.
67. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;23(4):479–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.03.004>
68. Scheen AJ. Pharmacokinetics and Clinical Use of Incretin-Based Therapies in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(1).
69. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment ( LIRA-RENAL ): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(February):222–30.

70. Frandsen KB, Marso SP, Poulter NR, Sci FM, Rasmussen S, Ph D, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;839–48.
71. Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock PD, Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D. PD. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
72. Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;1317–26.
73. Groop P, Mbbs MEC, Mbbs VP, Hocher B, Kanasaki K. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;(March):1610–9.
74. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang L, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. 2016;39(December):2304–10.
75. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents. *Circ Res.* 2018;(Cvd):1439–59.
76. Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, Sc D, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;
77. Sharma A, Cannon CP, White WB, Liu Y, Bakris GL, Cushman WC, et al. Early and Chronic Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition and Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After an Acute Coronary Syndrome: A Landmark Analysis of the EXAMINE Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;
78. J. Silva Nunes, C. Aguiar, R. Birne, P. Branco, J. Calado, P. Matos, M. Melo, P. Monteiro JP, P. Empagliflozina e a Nova Era no Tratamento da Diabetes Tipo 2: Para Além do Controlo Glicémico. *Rev Port diabetes.* 2017;12.
79. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Current Diabetes Reports.* 2018.
80. Jardiance [prescribing information]. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

2016. p. 1–34.
81. Invokana [prescribing information]. Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2013.
  82. Farxiga [prescribing information]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP Wilmington. 2014.
  83. Praga M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;20(4):311–35.
  84. Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: What we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2016;8:61–81.
  85. Erondu N, Ph D, Shaw W, Law G, Ph D, Desai M, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. 2017;
  86. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* [Internet]. 2013;85(4):962–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.356>
  87. Zanolli L, Granata A, Lentini P, Rastelli S, Fatuzzo P, Rapisarda F, et al. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in chronic kidney disease. *Sci World J*. 2015;2015.
  88. Farxiga [Resumo das Características do Medicamento]. EMA. 2015. p. 1–143.
  89. Dziuba J, Alperin P, Racketta J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(7):628–35.
  90. Saleem F, Sglitis S. Dapagliflozin : Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. 2017;9(10).