

Impactos do tratamento com liraglutida na progressão da doença renal crônica em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2**Impacts of treatment with liraglutide on the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes *mellitus***

DOI:10.34119/bjhrv3n4-362

Recebimento dos originais: 25/07/2019

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Vitor Augusto Lima do Vale

Discente de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: vitoravale@gmail.com

Gustavo Mariano Rodrigues Santos

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Médico da estratégia de família da secretaria municipal de Betim
Endereço: Rua Rio Grande do Sul, 341, Bairro Universal - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-706
E-mail: mariano.gustavo000@gmail.com

Amália Assis de Freitas

Médica generalista, pela Universidade Federal de Ouro Preto-MG
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto-MG
Rua Dois Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto-MG, CEP: 35400-000
E-mail: amaliafreitas17@gmail.com

Caio Cesar Rodrigues Leite Araruna

Discente de medicina, pela UNIFACISA
Instituição: UNIFACISA - Centro Universitário
Endereço: Rua Capitão Antônio Leite, 291, Centro - Coremas, Paraíba, CEP: 58770-000
E-mail: caio_araruna@hotmail.com

Emanuel Henrique Barros Dornelas

Discente de medicina, pela Universidade Federal de São João del-Rei
Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei
Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 51, Bairro Chanadour - Divinópolis, Minas Gerais, CEP: 35501-296
E-mail: ehenriquebd@hotmail.com

Gabriel Salgado Fernandes de Miranda

Discente de medicina, pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua Maranhão, 1567, Bairro Funcionários - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP:
30150-331
E-mail: gabriel_salgado8@hotmail.com

Gabriela Basso Pedro Cavalcante Costa

Discente de medicina, pela Faculdade de Medicina Barão de Mauá
Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá
Endereço: R. Ramo de Azevedo, 423, Jardim Paulista- Ribeirão Preto, SP, CEP: 14090180
E-mail: gabibpcc@hotmail.com

Júlia Argolo Assis

Discente de medicina, pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Endereço: Rua São Paulo, 1905, apt. 504, Lourdes- Belo Horizonte-MG, CEP: 30170-135
E-mail: argoloju@gmail.com

Liana Tarnopolsky

Discente de medicina, pela Faculdade de Medicina de Petrópolis
Instituição: Faculdade de Medicina de Petrópolis
Endereço: Rua São Francisco Xavier, Bairro Tijuca - Rio de Janeiro, RJ , CEP: 205500-12
E-mail: tarnoliana@gmail.com

Melina Bequer de Sousa

Discente de medicina, pela Faculdade de Medicina de Rio Verde
Instituição: Faculdade de Medicina de Rio Verde
Endereço: Rua Jose Walter, Bairro Morada do Sol - Rio Verde, Goiás, CEP: 75909035
E-mail: mel_bequer@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal diabética é uma importante complicação decorrente da diabetes mellitus tipo 2. O estudo visa analisar o impacto da utilização da liraglutida, um fármaco agonista de GLP-1, no controle desse agravo. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão narrativa baseada em artigos encontrados entre os anos 2016 e 2020, nas bases de dados LILACS e PubMed, por meio de consulta ao DeCs, através dos descritores: GLP-1, liraglutide, diabetes mellitus e kidney chronic disease. **RESULTADOS:** Foram selecionadas 9 publicações para serem utilizadas como referencial para este artigo. **DISCUSSÃO:** Estudos estão sendo realizados a fim de identificar medicamentos que controlam a glicemia e sejam eficazes na preservação da função renal, assim evidenciou-se a Liraglutida. O fármaco apresentou bons resultados sobre o controle glicêmico, mostrando-se mais eficaz em relação a outros medicamentos. Além disso, foram evidenciados resultados positivos sobre o controle da obesidade e da pressão arterial, sendo esses fatores contribuintes para diminuir a progressão da doença renal diabética. Importante ressaltar também a atuação da liraglutida no sistema renal, reduzindo o declínio da taxa de filtração glomerular e os valores de albuminúria. **CONCLUSÃO:** A liraglutida se mostrou eficiente na redução da progressão da doença renal crônica em pacientes diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Liraglutida, Insuficiência Renal Crônica, Diabetes Mellitus, Incretinas, Albuminúria.

ABSTRACT

BACKGROUND: The diabetic kidney disease is one of the main complications caused by type 2 Diabetes Mellitus. This study aims to analyse the impact of the use of liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, in the controlling of this issue. **METHODS:** A narrative review was made based on articles found between the ages of 2016-2020, searched on database of LILACS and PubMed, by consulting advanced searching using the descriptors: GLP-1, liraglutide, diabetes mellitus and kidney chronic disease. **RESULTS:** 9 articles were selected to be used as references for this study. **DISCUSSION:** Studies are being done in order to identify drugs that control glycemia and are effective in preserving renal function. In this scenario, liraglutide has become evident. The drug showed good results on glycemic control, proving to be more effective compared to other drugs. In addition, positive results on obesity and blood pressure control have been shown, all of which are contributing factors to slow the progression of diabetic kidney disease. It is also important to highlight the role of liraglutide in the renal system, reducing the decline in the glomerular filtration rate and in the albuminuria values. **CONCLUSION:** Liraglutide has been shown to be effective in reducing the progression of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients.

Keywords: Liraglutide, Chronic Renal Insufficiency, Diabetes Mellitus, Incretins, Albuminuria.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico complexo decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação ou em ambas funções. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica e flutuações agudas nos níveis glicêmicos, que trazem complicações a longo prazo, como alterações macrovasculares e microvasculares, que resultam em aumento das taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à doença. (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020).

O DM possui vários subtipos de acordo com a sua etiologia, mas a principal divisão constitui-se em tipo 1 e 2. O DM tipo 1 é marcado por sua característica autoimune, poligênica em que ocorre uma deficiência da insulina devido a destruição das células beta-pancreáticas. Já o tipo 2, responsável por mais de 90% dos pacientes diabéticos, possui uma etiologia mais complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais, como a obesidade, o sedentarismo e a má alimentação (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020), fatores que contribuem para a disfunção progressiva das células beta-pancreáticas e a resistência a ação da insulina nos tecidos periféricos. (HTIKE ZZ; et al, 2016).

A Federação Internacional de Diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, IDF) estimou, que em 2019, 463 milhões de pessoas no mundo vivem com diabetes (9,3% dos adultos de 20 a 79 anos de idade). A projeção para 2045 é de que mais de 700 milhões terão a doença e a maioria delas relacionada ao tipo 2. Uma em cada duas (50,1%) pessoas que vivem com diabetes não sabe que tem diabetes (SAEEDI P. et al, 2019). O que podemos compreender como um grande problema de saúde mundial com alto impacto na saúde pública.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), constatou-se também que a DM é responsável por 65% das doenças renais crônicas (DRC), definida pela perda progressiva da função dos néfrons e, conseqüente perda da capacidade de filtração sanguínea, levando a deficiência da homeostase corporal. Sabe-se ainda que a DRC está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, causando grande repercussão socioeconômica a nível mundial (AGUIAR LK; et al, 2020).

De acordo com o que se sabe sobre a doença e seus determinantes, para um tratamento adequado é necessária uma abordagem multidisciplinar que inicia-se por mudanças no estilo de vida envolvendo uma dieta adequada, atividade física regular, o controle da hipertensão arterial, da dislipidemia, da obesidade, a redução do estresse psicológico e adicionalmente o uso de medicamentos anti-hiperglicêmicos. A metformina, se não for contraindicada e tolerada, é considerada, atualmente, como o fármaco inicial no tratamento da DM2 (DAVIES MJ, et al, 2018).

Quando o controle da hiperglicemia com a associação de hipoglicemiantes orais não é adequado, a adição de insulina basal, NPH humana ou um dos análogos de insulina de ação prolongada, a regimes de agentes orais é uma abordagem bem estabelecida e eficaz para muitos pacientes. Além disso, evidências recentes apoiam a utilidade dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes que não atingem alvos glicêmicos com esquemas de agentes orais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Os fármacos agonistas de GLP-1 atuam nos receptores de GLP-1 endógenos e aumentam o funcionamento do hormônio Glucagon-like-peptide (GLP-1), produzido pelas células neuroendócrinas do intestino. Desta forma melhoram o metabolismo da glicose aumentando a secreção de insulina dependente de glicose e suprimindo a secreção de glucagon entre as refeições. (DRUCKER, DJ 2018). Além disso retardam o esvaziamento gástrico e diminuem o apetite, (HTIKE ZZ, et al, 2017) contribuindo na sensação de saciedade e levando a perda de peso.

A inibição do início e progressão da Doença Renal Diabética (DRD) é uma questão urgente e é necessário o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para este fim. Além disso, a DRD é um fator de risco estabelecido para doenças cardiovasculares (DCV), (KAWANAMI D e TAKASHI Y, 2020). Para a avaliação da DRC é examinada a presença de microalbuminúria razão albumina / creatinina (30-300 mg / g) ou macroalbuminúria (maior ou igual a 300 mg /g) no contexto de uma taxa estimada de filtração glomerular (RFG) acima de 30 mL/ min /1,73 m² (COHEN RV, et al, 2020). A redução a curto prazo da albuminúria é considerada sugestiva de efeitos renoprotetores a longo prazo (SCHOLTEN BJV, et al., 2017).

Uma série de estudos clínicos e experimentais demonstrou que os agonistas de receptor de GLP-1 têm efeitos benéficos na Doença renal Diabética, independentemente de suas habilidades de redução da glicose, que são mediadas por propriedades da natriurese e inibição do estresse oxidativo e inflamatório. Além disso, foi demonstrado que os agonistas de GLP-1 diminuem a progressão da fibrose renal (KAWAMANI D E TAKASHI Y, 2020).

Neste trabalho serão avaliadas as implicações do uso de fármacos agonistas de receptores de GLP-1, especificamente o Liraglutida, na terapia antidiabética e seus efeitos na progressão dos danos renais causados pela doença.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa em artigos encontrados entre os anos 2016 e 2020, por meio de consulta ao DeCs, através dos seguintes descritores: GLP-1, liraglutide, diabetes mellitus e kidney chronic disease. Foram encontradas 21 publicações na base de dados PubMed e 11 publicações na base de dados LILACS e dessas, foram selecionadas 8, além de uma diretriz, que respondem aos objetivos deste trabalho. A seleção dos artigos baseou-se no encontro dos estudos mais recentes, que apresentaram os efeitos, a segurança e a eficácia do uso do fármaco liraglutida na doença renal diabética. A avaliação da microalbuminúria e da taxa de filtração glomerular foi considerada como critério para diagnóstico da doença renal crônica e na avaliação da doença renal diabética.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. 5 estudos são artigos de revisão de literatura, 2 são estudos clínicos randomizados, 1 é análise de estudo clínico e 1 dos trabalhos trata-se de uma diretriz. O mais recente foi publicado no ano de 2020

e o mais antigo no ano de 2016. Os trabalhos foram separados conforme título, autoria, ano de publicação e método empregado no estudo, conforme a tabela 1.

Quadro 1 – Estudos sobre as implicações do uso de fármacos agonistas dos receptores GLP-1 na terapia antidiabética e seus efeitos na progressão dos danos renais causados pela doença.

Título	Autores	Ano de publicação	Metodologia
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	DAVIES, Melanie; et al.	2016	Estudo clínico randomizado
Treatment options for type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease – old and new drugs	FERREIRA, Ana; et al.	2019	Revisão bibliográfica
Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis	HTIKE, Zin; et al.	2017	Revisão bibliográfica
1. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists	GÓRRIZ, <u>José</u> ; et al.	2020	Revisão bibliográfica
Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease	LO, <u>Clement</u> ; et al.	2018	Revisão bibliográfica
Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020	Sociedade Brasileira de Diabetes	2019	Diretrizes
Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes	MANN, Johannes; et al.	2017	Estudo clínico randomizado
GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms	KAWANAMI, Daiji; TAKASHI, Yuichi	2020	Revisão bibliográfica

Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease	MANN, Johannes FE, et al	2020	Análise de estudo clínico randomizado
---	--------------------------	------	---------------------------------------

Fonte: elaborado pelos autores (2020).

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA NO PACIENTE DIABÉTICO

A doença renal crônica representa a mais comum e precoce das complicações da diabetes, uma vez que seus portadores possuem fatores como hipertensão, hiperglicemia e obesidade, que contribuem para sua progressão e seu desenvolvimento (SLOAN LA, 2019). Assim, estima-se que 43% dos indivíduos com diabetes tipo 2 possuem DRC concomitantemente e, com o avançar da idade, esta prevalência tende a aumentar para cerca de 61% dos pacientes com diabetes tipo 2 com ≥ 65 anos (FERREIRA A, et al., 2019).

A doença renal crônica é caracterizada pela redução da capacidade de filtração glomerular decorrente da perda da função dos néfrons e pela excreção urinária de albumina (AGUIAR LK, et al., 2020). Quando associada ao diabetes, torna-se um fenótipo da doença renal não albuminúrica, que apresenta redução isolada da TFG, conhecida como doença renal do diabetes (DRD). Recomenda-se que seu rastreamento seja iniciado logo ao diagnóstico de DM, especialmente nos pacientes com o tipo 2 devendo ser feito preferencialmente pela medida de albumina em amostra isolada de urina devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta. Quando alterada deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses. Este rastreamento deve ser anual e tem como base a medida da albuminúria e na estimativa da taxa de filtração glomerular (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

A associação de diabetes e DRC aumenta a chance de riscos cardiovasculares no paciente, assim, estima-se que indivíduos diabéticos com microalbuminúria têm o dobro de chances de enfrentar patologias que acometem o sistema circulatório. Além disso, proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) também aumentam o risco cardiovascular. Diante disso, diretrizes recentes para o tratamento do diabetes recomendam a personalização dos parâmetros glicêmicos. Enquanto para a maioria dos pacientes diabéticos, objetiva-se uma hemoglobina A1c (HbA1c) $<7\%$, para pacientes com comorbidades graves, como a DRC, uma meta entre 7% e 8% é considerada aceitável (IOANNIDIS I, et al., 2014).

Nota-se também que o uso de medicamentos antidiabéticos nesses pacientes exige mais cuidado, uma vez que, possuem maiores riscos de apresentarem hipoglicemia. Além disso,

muitos pacientes com doença renal são frequentemente idosos e apresentam comorbidades significativas (IOANNIDIS I, et al., 2014). Nesse sentido, novas propostas de tratamento vem surgindo, visando diminuir possíveis interações e riscos a fim de melhorar a qualidade de vidas desses pacientes.

3.2 USO DE LIRAGLUTIDA NO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 COM DRC

Liraglutida é um medicamento da classe dos análogos do GLP-1, usado no tratamento de pacientes acima de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia (se não for possível o uso da metformina) ou em associação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina. É de aplicação subcutânea, sendo iniciado na dosagem de 0,6 mg/dia, podendo atingir 1,8 mg/dia de acordo com a necessidade de controle glicêmico do paciente (ANVISA, 2019). Além disso, esse medicamento apresenta 97% de similaridade com o GLP-1 humano (PI-SUNYER et al, 2015).

De acordo com revisão realizada por Carvalho e outros (2016), os análogos do GLP-1 são mais eficazes no controle dos níveis glicêmicos que as biguanidas, tiazolidinedionas, sulfoniluréis e inibidores da DPP-4. O estudo clínico randomizado LIRA-RENAL, conduzido por Davies MJ e outros (2016), avaliou 279 pacientes com hemoglobina glicada (HbA1C) entre 7 a 10% e insuficiência renal moderada (TFG estimada em 30 a 59 ml/min/1.73m²) e acompanhou-os durante 26 semanas. Nesse estudo, houve uma maior redução da HbA1C nos pacientes que receberam Liraglutida (1,05%) em comparação com o grupo placebo (0,38%). Houve maior redução também da glicemia de jejum nos que receberam a medicação (-1,22mmol/L) em comparação aos que receberam placebo (-0,57mmol/L) (DAVIES MJ, et al, 2016). Segundo a revisão sistemática de HTIKE e outros (2017), a liraglutida demonstrou capacidade de reduzir a HbA1C em 0,53% e redução da glicemia de jejum de 1,13 mmol/L. Já segundo o estudo de HINNEN D (2017), a liraglutida demonstrou capacidade de reduzir a HbA1C de 0,8% a 1,5%.

A diabetes mellitus é elencada como o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica (AGUIAR LK, et al, 2020). Nos pacientes com DRC o controle da pressão sanguínea e a inibição do sistema renina-angiotensina são de crucial importância para reduzir a velocidade de diminuição da TFG (MANN JFE, et al, 2017). Nesse sentido, o estudo clínico randomizado de Tonneijck L e outros (2016) avaliou 55 pacientes com DM tipo 2 por 12 semanas e obteve o resultado de que os pacientes tratados com liraglutida apresentaram uma

redução de 8mmHg na pressão sistólica quando comparados com o placebo. Isso comprova um dos efeitos benéficos dessa droga sobre a doença diabética renal.

Além dos benefícios comprovados da liraglutida sobre a melhora do controle glicêmico e sobre a redução dos níveis de hipertensão arterial, essa medicação também demonstrou resultados positivos acerca do controle da obesidade, sendo todos esses fatores contribuintes para reduzir a velocidade de progressão da doença renal diabética (SLOAN LA, 2019). O estudo duplo-cego de Pi-Sunyer e outros (2015) avaliou o efeito da liraglutida no controle do peso de 3731 pacientes não diabéticos cujo peso médio foi de 106,2kg e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de 38,3, acompanhados durante 56 semanas. O resultado demonstrou redução média de 8,4kg nos pacientes que receberam liraglutida na dose de 3,0 mg uma vez ao dia. O grupo placebo apresentou uma redução média de 2,8kg. Além disso, 33,1% do grupo que recebeu a medicação perdeu mais de 10% do peso corporal em comparação com 10,6% do grupo placebo. Esses resultados mostram a relevância do fármaco, pois tem sido demonstrado que perda de peso de 5 a 10% tem potencial de reduzir as complicações relacionadas à obesidade, tendo como consequência a melhoria do controle glicêmico (PI-SUNYER et al, 2015).

O mecanismo de ação renal dessa droga ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se envolver tanto as vias neurais e não-neurais, sendo apontado um eixo de ligação entre o trato gastrointestinal, o sistema nervoso central e os rins. A possível ação do GLP-1 no sistema renal está ligada à diminuição da atividade simpática no glomérulo ou por efeitos diretos no mesângio e no interstício renal (SLOAN LA, 2019). Assim, os análogos do GLP-1 estão relacionados também com a indução da natriurese em indivíduos saudáveis e com DM tipo 2 (SKOV J et al., 2016). Essa atividade nos rins está associada à redução da pressão intraglomerular com consequente efeito antiproteinúrico e preservação da função renal (SLOAN LA, 2019).

Nesse contexto, a liraglutida provou-se capaz de reduzir o declínio da função renal nos pacientes diabéticos renais (DAVIES MJ, et al., 2015), (ZAVATTARO M, et al., 2015), (SLOAN LA, 2019), (MANN et al, 2017). Para Osonoi e outros, 2020, pela redução do declínio da função renal, a liraglutida pode potencialmente dobrar o tempo da progressão da doença para insuficiência renal, além de prolongar o tempo para início de diálise o que impacta direta e positivamente na estratégia de ação dos profissionais de saúde e na qualidade de vida desses pacientes, já que a diálise implica em qualidade de vida insatisfatória, com aspectos físicos e emocionais prejudicados (MOLLAOGLU, 2017).

A redução do declínio da função renal, deve-se à capacidade da liraglutida de reduzir significativamente o declínio da taxa de filtração glomerular (OSONOI T, et al., 2020) (MANN JFE, et al., 2017), (SLOAN LA, et al., 2019), além de reduzir significativamente a relação albuminúria - creatinúria urinária que em altos níveis indicam injúria renal (OSONOI T, et al., 2020), (MANN JFE, et al., 2017). De Lucas e outros (2017) em seus estudos, observaram os efeitos da liraglutida por 52 semanas e encontraram amostras de aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) (5,4 ml / min / 1,73 m²) e redução da albuminúria em 50% em pacientes com DM2 com sobrepeso e DRC em estágio 3. Von Scholten e outros (2017), em ensaio clínico randomizado, demonstraram valores de redução da albuminúria em 32% em pacientes com DM2 em tratamento com liraglutida. Ademais, o tratamento com liraglutida como antidiabético também demonstrou impacto positivo na progressão da doença renal pois foi constatado a prevenção do aparecimento de albuminúria (OSONOI T, et al., 2020), bem como a melhora da incidência de macroalbuminúria (MANN JFE, et al., 2017) nos pacientes diabéticos tipo 2. Por outro lado, Rondinelli M e outros (2017) em um estudo retrospectivo observacional de 36 meses que avaliou os padrões de uso e eficácia de longo prazo da liraglutida, encontrou a albuminúria reduzida em -16,6 mg / L mas a significância estatística não foi alcançada e a taxa de filtração glomerular demonstrou-se inalterada.

Além disso, há indícios que a Liraglutida também pode ter um papel relevante na redução da progressão da lesão renal em pacientes diabéticos tipo 2. Zitman-Gal e outros (2018) em seus estudos, demonstraram que a expressão da família JAK-STAT, via de sinalização imunológica responsável por reforçar a proteção do organismo contra infecções, tolerância imunológica, funções de barreira e até mesmo protegendo contra o câncer (VILLARINO AVM et al., 2014) pode estar alterada em rins diabéticos. Segundo Zitman-Gal e outros (2018), alterações dessas vias nos rins diabéticos podem resultar em cascatas imunológicas de citocinas e hormônios capazes de lesar diretamente as células renais. Nesse mesmo estudo, demonstraram a redução significativa da expressão de alterações da via JAK-STAT nos glomérulos e túbulos renais com a Liraglutida. Tais indícios apontam para possíveis benefícios da Liraglutida obtidos pela redução da inflamação nos rins dos pacientes diabéticos tipos 2 que são formados com a progressão da doença renal diabética, no entanto, são necessários estudos que comprovem o benefício da droga por esse mecanismo. Ademais, a redução da progressão da lesão renal dos rins diabéticos pode ser explicada pelas propriedades da Liraglutida como agonista GLP1 em reduzir o estresse oxidativo e inflamação, atenuar a

fibrose renal, melhorar a disfunção endotelial glomerular bem como através da própria melhora do controle glicêmico (KAWANAMI D e TAKASHI Y, et al., 2020).

Por último, com relação à segurança da medicação, não houve piora de parâmetros relacionados à função renal, a exemplo da TFG e da creatinina sérica com o uso da liraglutida (DAVIES MJ, et al, 2016). Além disso, considerando que a DRC altera a farmacocinética e farmacodinâmica de alguns hipoglicemiantes, o uso de liraglutida demonstrou-se seguro nesses pacientes por ter farmacocinética independente do sistema renal (MANN JFE, et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

A doença renal diabética é uma das principais complicações decorrentes da diabetes mellitus tipo 2. Dessa forma, os medicamentos agonistas dos receptores GLP-1 surgem como alternativa para o combate a esse agravo. A liraglutida, representante dessa classe de medicamentos, apresentou maior eficácia no controle dos níveis glicêmicos que as biguanidas, tiazolidinedionas, sulfonilureias e inibidores da DPP-4, além de maior redução da hemoglobina glicada, glicemia de jejum e pressão sistólica quando comparados com o placebo. Além disso, foi observada uma melhora na função renal em pacientes, demonstrada pelo aumento da taxa de filtração glomerular e pela redução e prevenção da microalbuminúria, o que comprova os benefícios dessa droga quando utilizada no tratamento de pacientes com DM2 portadores de doença renal diabética.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L. K.; et al. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Rio de Janeiro, v. 23, 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 9. Abordagens farmacológicas do tratamento glicêmico: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S90 – S102. 2019

ANVISA. Victoza (liraglutida): nova indicação. novo nordisk farmacêutico do brasil LTDA, 2019

CARVALHO, D. et al. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 11, n. 4, p. 154-166, 2016.

COHEN, R. V.; et al. Effect of Gastric Bypass vs Best Medical Treatment on Early-Stage Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Surgery**, p. e01-e11, 2020.

DAVIES, M. J.; et al. 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**, v. 39, n. 2, p. 222-230, 2016.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020. **Clanad**: editora científica. 2019

DRUCKER, D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. **Biology, Medicine**. [S.l.], v. 27, n. 4, pp.740-756. 2018.

FERREIRA, A.; et al. Treatment options for type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease-old and new drugs. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, v. 33, n. 2, p. 98-106, 2019.

GELONEZE, B.; et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. **Drugs** vol. 77,5 : 493-503. 23 fev. 2017.

GÓRRIZ, J. L.; et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 947, 2020.

HINNEN, D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 30, n. 3, p. 202-210, 2017.

HTIKE, Z. Z. et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 4, p. 524-536, 2017.

IOANNIDIS, I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough?. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 5, p. 651, 2014.

KAWANAMI, D.; TAKASHI, Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 967, 2020.

LUCAS, M. D. G.; et al. Liraglutide preserves renal function in overweight diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 44, p. 28-29, out. 2017.

MANN, J. F. E.; et al. Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 4, p. 465-473, 2020.

MANN, J. F. E.; et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 839-848, 2017.

MOLLAOGLU, M. Quality of Life in Patients with Chronic Renal Failure and Some Affecting Factors. **Archives Of Renal Diseases And Management**, [S.L.], p. 012-019, 29 maio 2017.

NAVARRO-SOLANO, J.; CHEN-KU, C.. Actualización del efecto de los antihiperlipemiantes en la función renal en diabetes mellitus tipo 2. **Acta méd. costarric**, San José , v. 60, n. 2, p. 6-14, June 2018 .

OSONOI, T.; et al. Liraglutide Improves Estimated Glomerular Filtration Rate Slopes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: a 7-year retrospective analysis. **Diabetes Technology & Therapeutics**, [S.L.], p. 1-4, 12 jun. 2020.

PI-SUNYER, X.; et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2015.

RONDINELLI, Maurizio; et al. Use of Liraglutide in the Real World and Impact at 36 Months on Metabolic Control, Weight, Lipid Profile, Blood Pressure, Heart Rate, and Renal Function. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 159-169, jan. 2017.

SAEEDI, P.; et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition: *Diabetes Research and clinical Practice* v 157 , novembro de 2019.

SCHOLTEN, B. J. V.; et al. The effect of liraglutide on renal function: a randomized clinical trial. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 239-247, 21 nov. 2016.

SKOV, J. et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 581-589, 2016.

SLOAN, L. A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. **Journal of diabetes**, v. 11, n. 12, p. 938-948, 2019.

TONNEIJCK, L.; et al. Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 11, p. 2042-2050, 2016.

TOYAMA, T.; et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018;9(9):CD011798. Published 2018 Sep 24.

VILLARINO, A. V.; et al. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 194, n. 1, p. 21-27, 2015.

ZAVATTARO, M.; et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. **Endocrine**, [S.L.], v. 50, n. 3, p. 620-626, 9 jan. 2015.

ZITMAN-GAL, T.; et al. Effect of liraglutide on the Janus kinase/signal transducer and transcription activator (JAK/STAT) pathway in diabetic kidney disease in db / db mice and in cultured endothelial cells. **Journal Of Diabetes**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 656-664, 28 fev. 2019.