

Fármacos agonistas de receptores GLP-1 como fator de proteção da doença renal crônica em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2

GLP-1 receptor agonist drugs as a protective factor against chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Fármacos agonistas del receptor de GLP-1 como factor protector frente a la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Recebido: 18/11/2021 | Revisado: 25/11/2021 | Aceito: 27/11/2021 | Publicado: 10/12/2021

Izabely Lima Assunção

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-9192>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: izabelylyyy@gmail.com

Giuliana Maria Morais Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1864-9310>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: giulianagonzalez0698@gmail.com

Vanessa Marques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-7118>
Universidade Famaz, Brasil
E-mail: vanessamarquesdasilva@outlook.com

Clara Simplicio Viana de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-4310>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: Cclarasimplicio@hotmail.com

Arlene Gama Matos Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8859-5402>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: arlenemachado@gmail.com

Victor Martins Dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4011-2448>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: victormartinss._@hotmail.com

Gabriela de Abreu Pascoal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5503-4652>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: gabrielapascoal2001@hotmail.com

Giovanna Oliveira Forest

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7720-2183>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: giforest2017@gmail.com

Jaynnara Caroline Ferreira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0240-6947>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: jaynnaracaroline1@hotmail.com

Isabel Alice Ramos Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-5442>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: sabelfonseca10@hotmail.com

Luciana Sousa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-7518>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lucianasousa944@gmail.com

Lais Pereira Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2452-6085>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: lais-pm@hotmail.com

Amanda Pereira Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-1928>
Universidade de Uberaba, Brasil
E-mail: amandapmendes22@gmail.com

Filipe Augusto Lopes Cajubá de Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7687-6186>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Thassia Almeida Matos Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-7078>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Maria Caroline Leal Borges de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2549-5233>

UNITPAC, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Yvilla Cristina Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0192-6318>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Victoria Alves do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3127-7518>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Laura Felipe Meinertz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8531-7119>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: meinertzlff@gmail.com

Gabriel Machado Chiacchio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-9057>

Universidade UNITPAC, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Matheus Medeiros Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-1806>

Universidade Unoeste, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Amanda Mendonça Vieira Cipriano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7619-867X>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Daniel Geovane Silva Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-311X>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: daniel.geovane.souza@gmail.com

Lethícia Maria Morais Gonzalez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-542X>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Lethiciagonzalez@hotmail.com

Glória Maria Grangeiro Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2564-6321>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Metodologiaincientifica42@gmail.com

Resumo

O diabetes mellitus (DM) tipo 2 se desenvolve devido resistência periférica à insulina, atrelada a uma fadiga pancreática secretória, sua fisiopatologia envolve fatores genéticos e ambientais, como má alimentação e sedentarismo. Os pacientes diabéticos possuem fator de risco para desenvolvimento de lesões microvasculares, como retinopatia, neuropatia, nefropatia. Avaliar de que forma os agonistas de receptores GLP-1 atuam como fator de proteção da doença renal crônica em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. Para o levantamento dos artigos na literatura, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), Scielo, sendo artigos publicado no período de 2016- 2021, na língua portuguesa, inglesa e espanhola. A partir dos estudos, foi possível perceber a íntima relação entre pacientes com DM tipo 2 e doença renal crônica (DRC) e a função nefroprotetora dos análogos de GLP-1. Como o desenvolvimento das lesões microvasculares costumam ser crônicas e silenciosas, estes pacientes devem ser monitorados frequentemente. Para pacientes com altas chances de lesão renal, o uso dos análogos da GLP-1 tem se mostrado uma ótima escolha, pois além de hipoglicemiantes ainda possuem fator nefroprotetor, através da diminuição da liberação de citocinas e hormônios capazes de lesar diretamente células renais.

Palavras-chave: Complicações do diabetes; Doença renal crônica.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM) develops due to peripheral insulin resistance, tied to secretory pancreatic fatigue, its pathophysiology involves genetic and environmental factors, such as poor diet and sedentary lifestyle. Diabetic patients

have a risk factor for the development of microvascular lesions, such as retinopathy, neuropathy, nephropathy. To evaluate how GLP-1 receptor agonists act as a protective factor for chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. For the survey of articles in the literature, searches were conducted in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (Medline), Scielo, and articles published in the period 2016-2021, in Portuguese, English and Spanish. From the studies, it was possible to perceive the intimate relationship between patients with type 2 DM and chronic kidney disease (CKD) and the nephroprotective function of GLP-1 analogues. As the development of microvascular lesions is usually chronic and silent, these patients should be monitored frequently. For patients with high chances of kidney injury, the use of GLP-1 analogues has been shown to be a great choice, because in addition to hypoglycemic agents they still have nephroprotective factor, through the reduction of the release of cytokines and hormones capable of directly harming renal cells.

Keywords: Diabetes complications; Chronic kidney disease.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) se desarrolla debido a la resistencia periférica a la insulina, ligada a la fatiga pancreática secretora, su fisiopatología involucra factores genéticos y ambientales, como la mala alimentación y el sedentarismo. Los pacientes diabéticos tienen un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones microvasculares, como retinopatía, neuropatía, nefropatía. Evaluar cómo los agonistas del receptor GLP-1 actúan como factor protector de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Para la encuesta de artículos en la literatura, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System online (Medline), Scielo, y artículos publicados en el período 2016-2021, en portugués, inglés y español. A partir de los estudios, fue posible percibir la relación íntima entre los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica (ERC) y la función nefroprotectora de los análogos de GLP-1. Como el desarrollo de lesiones microvasculares suele ser crónico y silencioso, estos pacientes deben ser monitorizados con frecuencia. Para los pacientes con altas posibilidades de lesión renal, el uso de análogos de GLP-1 ha demostrado ser una gran opción, ya que además de los agentes hipoglucemiantes todavía tienen factor nefroprotector, a través de la disminución en la liberación de citoquinas y hormonas capaces de dañar directamente las células renales.

Palabras clave: Complicaciones de la diabetes; Enfermedad renal crónica.

1. Introdução

O diabetes mellitus caracteriza-se por ser um grupo de doenças de ordem metabólica, envolvendo como gênese da patologia a hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina (Gross, Silveiro, Camargo, Reichelt, & Azevedo, 2002).

No caso do diabetes mellitus tipo 2, que se desenvolve devido resistência periférica à insulina, atrelada a uma fadiga pancreática secretória, sua fisiopatologia envolve fatores genéticos e ambientais, como má alimentação e sedentarismo (Félix, 2019).

O termo diabetes se origina do grego e significa aproximadamente “passar pelo sifão”, já mellitus é uma palavra latina, com significado “doce”. A doença foi descoberta provavelmente por Apollonius de Memphis, que em torno de 250 d.C. já conhecia um dos principais sintomas desta patologia, a urina doce (Rossaneis, 2019). As manifestações clínicas, além da hiperglicemia, são: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso (Ribeiro, 2021).

Como geralmente está atrelada à Síndrome metabólica, o paciente costuma apresentar várias patologias relacionadas à dislipidemia, desde hipertensão arterial sistêmica até infarto agudo do miocárdio. Dessa forma, o risco cardiovascular deve ser sempre calculado (Lira, 2018).

Geralmente atinge pacientes na faixa dos 45 anos ou mais, obesos e com síndrome metabólica, que passam muitos anos assintomáticos. Então trata-se de uma doença de desenvolvimento crônico que pode iniciar-se com complicações macrovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, ou microvasculares, como retinopatia, neuropatia, nefropatia (De Luccia, 2020; Fonseca, 2019).

Para prevenção destes acidentes, é necessário que o paciente faça uso regular de medicações encarregadas de diminuir as chances de complicações (Bertonhi, 2018). Dentre elas podemos citar as que atuam aumentando a ação incretínica, estimulando indiretamente a secreção de insulina. Nesta classe temos os Inibidores da DPP-IV, enzima que degrada o GLP-1 e

os agonistas do GLP-1, os quais iremos abordar neste trabalho (Geloneze, 2017).

Ao ser estimulado pela alimentação, o tubo digestório secreta o hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), que atua reduzindo a motilidade do estômago, retardando o esvaziamento gástrico, e estimulando a secreção das substâncias pancreáticas, como a insulina. Desta forma o medicamento visa aumentar a produção de insulina, para compensar a resistência periférica ao hormônio (Drucker, 2018; Hinnen, 2017).

Dentre as medicações que atuam diminuindo os sintomas do diabetes mellitus, os agonistas do hormônio GLP-1 são considerados como tendo maior eficácia no controle glicêmico (Carvalho, 2016). Manter uma glicemia dentro da faixa de normalidade é de fundamental importância para a prevenção de nefropatia (Gómez, 2014; Davies, 2016).

O diabetes tipo 2 é a causa mais prevalente de doença renal crônica (DRC) que pode progredir para doença renal em estágio terminal (diálise e / ou transplante). Isso acontece devido diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e acúmulo de substâncias tóxicas (Ferreira, 2019; Górriz, 2020).

Este trabalho tem como finalidade avaliar de que forma os agonistas de receptores GLP-1 atuam como fator de proteção da doença renal crônica em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

2. Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura de natureza básica, qualitativa, sem o intuito de aplicar em campo, de caráter exploratório, de maneira que envolve levantamento de estudos progressos e análises de artigos. Portanto, se trata de uma documentação indireta de característica bibliográfica ou fontes secundárias, que busca revisar a relação entre uso de fármacos agonista de receptores GLP-1 e diminuição da incidência de doença renal crônica em pacientes diabéticos mellitus tipo 2.

Trata-se de um estudo, por meio de levantamento bibliográfico, com o objetivo de compreender como receptores de GLP-1 são fatores de proteção para a doença renal crônica em pacientes com diagnóstico de diabéticos mellitus tipo 2. Para o levantamento dos artigos na literatura, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), Scielo, sendo artigos publicado no período de 2016- 2021.

Forma utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações na língua portuguesa, inglesa e espanhola: “doença renal crônica”, “insuficiência renal crônica”, “diabetes mellitus tipo 2”, “ fármacos agonistas GLP-1”. Os critérios de inclusão definidos para a seleção do artigo foram: artigos publicações em português, inglês e espanhol; artigos na íntegra que retratam a temática referente aos temas de pesquisa e artigos publicadora e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 6 anos.

Durante a coleta de dados, primeiramente foi realizada uma leitura seletiva, sendo selecionados os artigos que se trata dos temas: agonistas de receptores GLP-1 como fator de proteção para doença renal crônica em diabetes mellitus tipo 2. Em segundo momentos, foi realizada uma leitura crítica dos artigos selecionados, nos quais foram analisados outros fatores de proteção que poderiam evitar a doença renal crônica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

De acordo com Conforto; Amaral;Silva (2011), para que a revisão de literatura seja mais rigorosa, evitando o risco de possíveis erros metodológicos e tendo resultados mais efetivos, é necessário que haja alguns critérios de inclusão e exclusão a serem seguidos.

A análise de dados efetuou-se através de uma listagem dos fatores que relacionam receptores agonistas GLP-1 como fatores de proteção para doença renal em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. A análise dos estudos selecionados, quanto ao delineamento da pesquisa e quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos, foi realizada de forma

descritiva, possibilitando, observar, contar e descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

No total foram selecionados x artigos sobre o tema, sendo que, desses x foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Dessa forma, os resultados apresentando a seguir são decorrentes da análise de x artigos encontrados nas bases e idiomas supracitados.

3. Resultados e Discussão

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa dos artigos fundamentados nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

Quadro 1 – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Google Scholar.

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS
DAVIES, Melanie; et al. 2016	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	Fármacos agonistas de receptores GLP-1, como a liraglutida, não afetam a função renal e demonstram melhor controle glicêmico, sem risco aumentado de hipoglicemia, mas com maiores retiradas devido a eventos adversos gastrointestinais do que o placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada.
HTIKE, Zin; et al. 2017	Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis	Os GLP-IRAs melhoram o controle glicêmico, reduzem o peso corporal e aumentam o risco de sintomas gastrointestinais adversos em comparação com o placebo. Embora não tenha havido diferenças quando os agentes de ação curta foram comparados entre si ou quando os agentes de ação prolongada foram comparados entre si, dulaglutida, liraglutida e exenatida uma vez por semana foram superiores a exenatida e lixisenatida duas vezes ao dia na redução dos níveis de HbA1c.
MANN, Johannes; et al. 2017	Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes	Esta análise secundária pré-especificada mostra que, quando adicionado ao tratamento usual, a liraglutida resultou em taxas mais baixas de desenvolvimento e progressão da doença renal diabética do que o placebo.
LO, Clement; et al. 2018	Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease	As evidências sobre a eficácia e segurança dos agentes redutores da glicose no diabetes e na DRC são limitadas. Os inibidores do SGLT2 e os agonistas do GLP-1 são provavelmente eficazes para a redução da glicose e os inibidores da DPP-4 podem ser eficazes para a redução da glicose.
FERREIRA, Ana; et al. 2019	Treatment options for type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease – old and new drugs	Os resultados de grandes ensaios clínicos sugerem que alguns medicamentos, nomeadamente agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2, podem potencialmente têm efeitos protetores renais e cardiovasculares.
KAWANAMI, Daiji; TAKASHI, Yuichi 2020	GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms	Os efeitos dos inibidores de SGLT2s na hemodinâmica e hiperfiltração glomerular parecem ser robustos, enquanto os de GLP-IRAs não foram estabelecidos. Além disso, a distribuição diferente de SGLT2 e GLP-IR pode estar envolvida. Mais estudos são necessários para esclarecer as diferenças em seus efeitos sobre os rins e como usá-los de forma adequada na prática clínica.
MANN, Johannes FE, et al 2020	Safety of Liraglutide in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease	As concentrações plasmáticas de liraglutida aumentaram durante o tratamento em pacientes com diabetes tipo 2. Doses de tratamento reduzidas e período de titulação prolongado podem ser aconselháveis.

Fonte: Autores.

A relação entre a doença renal crônica e pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus

A doença renal crônica (DRC) apresenta-se com uma evidência de anormalidade estrutural ou funcional dos rins (exame de urina, de imagem ou histologia) que persiste após três meses, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (THF). O principal marcador renal é a albuminúria (Aguiar, 2020).

Os sinais e sintomas mais frequentes da DRC são: manifestações da doença de base (hematúria, proteinúria, edema), hipertensão arterial, palidez e anemia, fadiga e cansaço, perda de peso, anorexia, náuseas e vômitos, hálito urêmico, soluços,

mioclonia e câimbras, hemorragia digestiva, congestão pulmonar, irritabilidade, nefropatia periférica e síndrome das pernas inquietas (Dos Santos, 2017).

Entre os grupos de risco para a doença renal crônica, cita-se: hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença renal crônica e diabetes. Sobre o DM, pacientes diabéticos apresentam risco aumentado para a DRC e doença cardiovascular, devendo ser monitorados frequentemente para a ocorrência de lesão renal (Moraes, 2017).

O diabetes mellitus é a causa mais frequente de DRC no mundo. Além disso, pacientes com diagnóstico de DM apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares. A fisiopatologia da doença renal crônica em pacientes diabéticos é complexa, abrangendo fatores hemodinâmicos, concentrações plasmáticas e disfunção endotelial (Sarmiento, 2018).

Assim sendo, o controle glicêmico nesses pacientes é de difícil adesão, já que envolve orientação dietética, complexa, aderência medicamentosa e limitação do uso de hipoglicemiantes orais, em estágios mais avançados da DRC. Com isso, é recomendando manter a hemoglobina glicada em níveis abaixo de 7 e glicemia pós-prandial abaixo de 140mg/dl (Silveira, 2020).

Uso de liraglutida em pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2 com doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) acomete 35% dos pacientes com diagnóstico de diabetes. Com isso, ocorre aumento da expressão urinária de albumina e redução isolada da taxa de filtração glomerular. A prevalência de DRC aumenta em pacientes diabéticos tipo 2 com mais de 65 anos (Sunyer, 2015).

A DRC é caracterizada pela redução da capacidade de filtração glomerular decorrente da perda de função dos néfrons e pela expressão urinária de albumina. Recomenda-se que o rastreamento seja realizado logo no início do diagnóstico de DM tipo 2, o qual deve ser feito pela medida de albumina em amostra isolada (Sloan La, 2019).

Fatores frequentes em pacientes com diagnóstico de diabetes, como hipertensão, hiperglicemia e obesidade, contribuem para o desenvolvendo da DRC (Ferreira A, et al.,2019).

A ação dos receptores análogos de GLP-1 é mediada por uma interação específica com receptores de GLP-1, levando a um aumento no monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). A liraglutida, por exemplo, estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose e melhora a função das células beta. Algumas restrições da medicação é que só é usada em pacientes com mais de 10 anos de idade, podendo ser usada em monoterapia ou em associação com outros antidiabético orais e/ou insulina. (Sloan LA, 2019).

Os análogos de GLP-1, dulaglutida, exenatida, lixisenatida são mais eficazes para reduzir os níveis glicêmicos que as biguanidas e inibidores DPP-4, mostrando queda da HbA1c em torno de 1% (Sloan La, 2019).

A liraglutida tem papel relevante da redução da progressão renal em pacientes diabéticos tipo 2, apertando menos vias nos rins diabéticos através da diminuição da liberação de citocinas e hormônios capazes de lesar diretamente células renais, reduzindo a inflamação dos rins, reduzindo o estresse oxidativo e a inflação, melhorando disfunção endotelial glomerular e o controle glicêmico (Kawanami, 2020).

Dessa forma, não houve piora de parâmetros relacionados com a função renal, TGF e creatinina sérica em pacientes diabéticos com uso de análogos de GLP-1. Ademais, a liraglutida tem farmacodinâmica e farmacodinâmica independente da função renal (Davies, 2016) (Mann, 2017).

4. Conclusão

Pacientes diabéticos apresentam risco aumentado para doenças macrovasculares e microvasculares. Como o desenvolvimento das lesões microvasculares costumam ser crônicas e silenciosas, estes pacientes devem ser monitorados frequentemente.

A DRC é uma das principais lesões microvasculares que ocorrem nestes pacientes, por isso a necessidade de exames de rotina das vias urinárias, como o EAS (ou urina tipo 1), onde iremos constatar a expressão urinária de albumina.

O tratamento envolve uma dieta pobre em glicose e uso de medicamentos. Para pacientes com altas chances de lesão renal, o uso dos análogos da GLP-1 tem se mostrado uma ótima escolha, pois além de hipoglicemiantes ainda possuem fator nefroprotetor, através da diminuição da liberação de citocinas e hormônios capazes de lesar diretamente células renais.

Referências

- Aguiar, L. K. D., Prado, R. R., Gazzinelli, A., & Malta, D. C. (2020). Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23.
- Bertonhi¹, L. G., & Dias, J. C. R. (2018). Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. *Revista Ciências Nutricionais Online*, 2(2), 1-10.
- Carvalho, D. et al. (2016) Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 11 (4), 154-166.
- Davies, M. J., Bain, S. C., Atkin, S. L., Rossing, P., Scott, D., Shamkhalova, M. S., ... & Umpierrez, G. E. (2016). 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*, 39(2), 222-230.
- Davies, M. J.; et al. (2016) Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucoselowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRARENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes care*, 39 (2), 222-230.
- De Luccia, N. (2020). Doença vascular e diabetes. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2(1), 49-60.
- do Vale, V. A. L., Santos, G. M. R., de Freitas, A. A., Araruna, C. C. R. L., Dornelas, E. H. B., de Miranda, G. S. F., & de Sousa, M. B. (2020). Impactos do tratamento com liraglutida na progressão da doença renal crônica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 11106-11119.
- dos Santos, B. P., Oliveira, V. A., Soares, M. C., & Schwartz, E. (2017). Doença renal crônica: relação dos pacientes com a hemodiálise. *ABCS Health Sciences*, 42(1).
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740-756.
- Félix, N. D. D. C., & Nóbrega, M. M. L. D. (2019). Síndrome metabólica: análise conceitual no contexto da enfermagem. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 27.
- Ferreira, A.; et al. (2019) Treatment options for type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease-old and new drugs. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*, 33 (2), 98-106.
- Fonseca, K. P., & Abi Rached, C. D. (2019). Complicações do diabetes mellitus. *International Journal of Health Management Review*, 5(1).
- Geloneze, B., de Lima-Júnior, J. C., & Velloso, L. A. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the brain-adipocyte axis. *Drugs*, 77(5), 493.
- Gómez-Huelgas, R., Martínez-Castelao, A., Artola, S., Górriz, J. L., Menéndez, E., & en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica (2014).
- Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica [Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica]. *Medicina clínica*, 142(2), <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.011>
- Górriz, J. L.; et al. (2020) GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (4), 947.
- Gross, J. L., Silveiro, S. P., Camargo, J. L., Reichelt, A. J., & Azevedo, M. J. D. (2002). Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46, 16-26.
- Hinnen, D. (2017) Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 30 (3), 202-210.
- Htike, Z. Z., Zaccardi, F., Papamargaritis, D., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). 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*, 19(4), 524-536.
- Kawanami, D., & Takashi, Y. (2020). GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: from clinical outcomes to mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 967.
- Lira, J. C. G., Oliveira, J. F. D. S. F., Souza, M. A. D., Araújo, M. F. M. D., Damasceno, M. M. C., & Freitas, R. W. J. F. D. (2018). Prevalência da síndrome metabólica e de seus componentes em pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 27.
- Mann, J. F., Ørsted, D. D., Brown-Frandsen, K., Marso, S. P., Poulter, N. R., Rasmussen, S., & Buse, J. B. (2017). Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 839-848.

Moraes, L. L., dos Santos, A. L. G., Dias, L. P. P., de Almeida Oliveira, D., Mafra, D., & da Silva Martins, I. C. V. (2017). Identificação de risco cardiovascular pela razão triglicérido/HDL-colesterol em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. *Scientia Medica*, 27(3), ID27369-ID27369.

Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., ... & Wilding, J. P. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.

Ribeiro, D. L., da Silva, C. M. B., & Barroso, M. G. (2021). Impactos Da Síndrome Metabólica Na Adolescência E Na Puberdade: Revisão Da Literatura. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*, 1(14).

Rossaneis, M. A., Andrade, S. M. D., Gvozd, R., Pissinati, P. D. S. C., & Haddad, M. D. C. L. (2019). Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 997-1005.

Sarmento, L. R., Fernandes, P. F. C. B. C., Pontes, M. X., Correia, D. B. S., Chaves, V. C. B., Carvalho, C. F. D. A., ... & Moliterno, L. A. A. (2018). Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40, 130-135.

Silveira, D. L. D. (2020). Relação entre o número de dentes e a qualidade da alimentação no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2.

Sloan, L. A. (2019). 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*, 11(12), 938-948.