

# Agonistas do Receptor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 em Transplantados Renais - Estudo Retrospectivo de um Centro Hospitalar

Joana C. Freitas<sup>1\*</sup> , José Silvano<sup>1</sup> , Catarina Ribeiro<sup>1</sup> , Jorge Malheiro<sup>1</sup> , Sofia Pedrosa<sup>1</sup> ,  
Manuela Almeida<sup>1</sup> , Isabel Fonseca<sup>1</sup> , La Salette Martins<sup>1</sup> 

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António  – Porto – Portugal.

\*Autor correspondente: joanacfreitas@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Jan 30 2024 | Aprovado: Mar 21 2024

## RESUMO

**Objetivos:** A incidência de diabetes pós-transplante e o aumento do risco cardiovascular entre os receptores de transplante estão em ascensão. Os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon têm o potencial de mitigar os efeitos dos medicamentos imunossuppressores, abordando tanto a hiperglicemia quanto o aumento de peso, o que os torna atrativos para uso nesta população, dadas as suas vantagens cardiovasculares e renoprotetoras. No entanto, a evidência atual é insuficiente sobre a sua eficácia em receptores de transplante renal diabéticos (RTRD). **Métodos:** O objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a eficácia e segurança dos agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 em RTRD. O foco principal foi avaliar o seu impacto em vários parâmetros, tais como níveis de hemoglobina A1c, índice de massa corporal (IMC), perfil lipídico, níveis de hemoglobina, função do enxerto renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]) e relação proteína-creatinina urinária. **Resultados:** Durante um período de observação mediano de 18 meses, esta investigação incluiu 64 pacientes transplantados renais. A TFGe mediana no início foi de 61,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e permaneceu estável durante o acompanhamento. A mediana da HbA1c diminuiu de 7,5 para 7% (IC95%; p < 0,002). Também foi observada uma melhoria significativa no IMC e no perfil lipídico. Não foram observadas mudanças significativas nos níveis medianos de creatinina e relação proteína:creatinina urinária. Nenhum efeito colateral justificou a descontinuação do medicamento. **Conclusão:** Este estudo mostra que o uso de agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon é viável e bem tolerado em RTRD, sem efeitos colaterais significativos observados. Estudos subsequentes são necessários para explorar se esta terapêutica pode melhorar efetivamente a sobrevida do aloenxerto nesses pacientes.

Descritores: Agonistas do Receptor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1; Transplante Renal; Diabetes Mellitus.

## *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Kidney Transplant Recipients – A Retrospective Single Center Study*

## ABSTRACT

**Objetives:** The incidence of posttransplant diabetes and the elevated cardiovascular (CV) risk among transplant recipients are on the rise. Glucagon-like peptide agonists have the potential to mitigate the effects of immunosuppressive drugs, addressing both hyperglycemia and weight gain. This makes them appealing for use in this population, given their CV and renoprotective benefits. Nevertheless, there is insufficient substantial evidence regarding their efficacy in diabetic kidney transplant recipients (KTR). **Methods:** The objective of this retrospective study was to assess the effectiveness and safety of glucagon-like peptide agonists in KTR. The primary focus was to evaluate their impact on various parameters, such as hemoglobin A<sub>1c</sub> levels, body mass index (BMI), lipid panel, hemoglobin levels, renal allograft function (estimated glomerular filtration rate [eGFR]), and urinary protein-to-creatinine ratio. **Results:** During a median observation period of 18 months, this investigation included 64 renal transplant patients. Median eGFR at baseline was 61.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and remained stable throughout the follow-up. Median HbA<sub>1c</sub> decreased from 7.5 to 7% (95%CI; p < 0.002). A significant improvement in BMI and lipid panel were also observed. We did not observed significant changes regarding median creatinine and urinary protein:creatinine ratio levels. No side effects justified discontinuation of the drug. **Conclusion:** This study shows that the use of glucagon-like peptide agonists is feasible and well-tolerated in KTR, with no significant side effects observed. Subsequent studies are needed to explore whether glucagon-like peptide agonists can effectively improve allograft survival in these patients.

Descriptors: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists; Kidney Transplant; Diabetes Mellitus.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é o principal contribuinte para a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), insuficiência cardíaca (IC) e doença renal terminal (DRT), e sua prevalência continua a aumentar.<sup>1</sup>

O DM também surge como uma comorbidade proeminente após o transplante de órgãos sólidos, causando efeitos prejudiciais de longo prazo nos receptores de transplante.<sup>2</sup>

O transplante renal é o tratamento preferido para a DRT, proporcionando aos pacientes uma melhor qualidade de vida e menor risco de mortalidade em comparação com a diálise. Para os receptores de transplante renal (RTR), o DM continua sendo um fardo substancial, com quase 40% dos indivíduos com diagnóstico pré-transplante de diabetes, principalmente DM tipo 2 (“DM2”). Além disso, de 10% a 20% dos receptores sem DM preexistente desenvolvem DM pós-transplante (“DM PT”). Tanto o DM2 preexistente quanto o DM PT exercem efeitos adversos nos resultados do paciente e do aloenxerto renal, aumentando o risco de rejeição, infecção, complicações microvasculares e macro vasculares relacionadas ao diabetes e, por fim, perda do enxerto com consequente diminuição das taxas de sobrevida.<sup>3</sup>

É importante ressaltar que os RTR com diabetes enfrentam um risco 50% maior de falha do enxerto em comparação com aqueles sem diabetes, e quase metade dos enxertos renais sofrem de doença renal diabética (DRD) recorrente. Os fatores reconhecidos que contribuem para a DMPT incluem a idade avançada do receptor, o recebimento de um rim de um doador falecido, a administração de inibidores da calcineurina (ICN) e corticosteroides, bem como a doença renal policística em adultos, além dos elementos de risco convencionais para DM2. As abordagens para gerenciar o DMPT envolvem iniciar prontamente a terapia com insulina, implementar mudanças no estilo de vida, como ajustes na dieta e atividade física, considerar a cirurgia bariátrica e modificar os regimes imunossupressores para minimizar o uso de ICN e esteroides.<sup>3,4</sup>

Esses resultados destacam a necessidade crítica de abordar os fatores de risco e explorar novos tratamentos nesse grupo demográfico de pacientes. No entanto, há uma escassez de dados devido à exclusão habitual dos receptores de transplante dos estudos clínicos que avaliam terapias inovadoras.<sup>2</sup>

Nos últimos 5 anos, houve um avanço notável no gerenciamento da DRD. Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) foram reconhecidos como uma opção benéfica para reduzir o risco de complicações relacionadas ao DM2 em pacientes não transplantados. Os estudos clínicos demonstraram melhores resultados cardiovasculares (CV) e renais com o tratamento com GLP-1RA, incluindo uma redução no risco relativo de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte CV entre pacientes com DCVA estabelecida.<sup>1,4,5</sup>

No entanto, ainda há uma apreensão persistente com relação à segurança e à aceitabilidade desses medicamentos em RTR. Essa preocupação decorre principalmente dos possíveis efeitos adversos gastrointestinais relacionados ao esvaziamento gástrico retardado, levando a preocupações sobre a possível interferência na absorção de medicamentos essenciais para os receptores de transplante.<sup>4,5</sup>

Ademais, o tratamento do diabetes pós-transplante apresenta obstáculos distintos, incluindo possíveis interações medicamentosas entre agentes antidiabéticos e imunossupressores, além do comprometimento da função renal. E ainda, preocupações com efeitos adversos como retenção de líquidos, ganho de peso, acidose láctica, retardo no esvaziamento gástrico e efeitos adversos na saúde óssea podem afetar o bem-estar geral do RTR. As perguntas sobre esses assuntos são ambíguas devido à escassez de literatura disponível sobre a utilização de GLP-1RA após o transplante renal.<sup>4,5</sup>

Nosso objetivo foi preencher essa lacuna de conhecimento avaliando os resultados e a segurança da terapia com GLP-1RA especificamente em RTR com diabetes em nossos centros médicos.

## MÉTODOS

Realizamos um estudo retrospectivo que abrangeu todos os adultos receptores de transplante renal que iniciaram o tratamento com GLP-1RA para controle glicêmico, independentemente do tratamento antidiabético anterior. A pesquisa abrangeu uma duração média de acompanhamento de 23,5 (variando de 3,0 a 115,0) meses. Os critérios de elegibilidade incluíram pacientes que não apresentaram lesão renal aguda (LRA) nos 30 dias anteriores ao início da medicação. Dois critérios de exclusão foram implementados: indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 1 (DM1) e aqueles submetidos a um transplante combinado de rim e pâncreas.

Em nosso estudo, investigamos principalmente vários resultados, incluindo níveis de hemoglobina A<sub>1c</sub>, índice de massa corporal (IMC), parâmetros do painel lipídico (como colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total e triglicérides), níveis de hemoglobina, função do aloenxerto renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFG] e relação proteína-creatinina urinária). Essas avaliações foram realizadas tanto no início quanto no final do período de acompanhamento. Durante toda a duração do estudo, monitoramos de perto as possíveis complicações associadas ao uso de GLP-1RA, e os eventos adversos foram mínimos, com segurança semelhante observada em todos os grupos.

Durante as consultas de transplante renal, os pacientes receberam acompanhamento regular, e a introdução do GLP1RA foi realizada por membros da equipe que forneceram explicações detalhadas sobre os possíveis efeitos colaterais.

### Análise estatística

As informações demográficas, clínicas e laboratoriais foram coletadas e analisadas por meio de estatísticas descritivas com o software SPSS Statistics. Os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão, e as comparações foram feitas usando o teste de análise de variância (ANOVA). A significância estatística foi considerada em um limiar abaixo de 0,05 ( $p < 0,05$ ). Usamos o teste de soma de classificação de Wilcoxon para comparar dados quantitativos entre grupos.

## RESULTADOS

O estudo abrangeu 64 indivíduos que foram submetidos a transplante renal. Um paciente foi excluído por apresentar LRA nos 30 dias anteriores ao início da medicação, dois pacientes com DM1 e quatro pacientes submetidos a um transplante duplo de rim e pâncreas. A idade média dos participantes foi de  $60,1 \pm 12,1$  anos, e 62,5% deles eram do sexo masculino. Desses, 64% foram diagnosticados com diabetes pós-transplante. A maioria dos pacientes teve exposição prévia a tratamentos antidiabéticos: insulina (54%), metformina (25,1%) e inibidores de DPP4 (14,1%).

As condições concomitantes prevalentes incluíam pressão alta (92,8%), níveis anormais de lipídios (81,5%) e obesidade (IMC  $> 30$ ) em 13% dos participantes. O período médio desde o recebimento do transplante foi de 8,6 anos, sendo que 81% foram submetidos à doação de rins de doadores falecidos e 19% receberam rins de doadores vivos. O regime imunossupressor de manutenção primária consistiu principalmente em ICN (93%), micofenolato de mofetil (83%) e corticosteroides (90%). A duração média entre o transplante e o início do tratamento com GLP1RA foi de 8,0 anos. O estudo abrangeu um período médio de observação de 20 (4,0-101,0) meses. Na linha de base, a HbA<sub>1c</sub> mediana foi de 7,8% (5,3-16,7%). As características dos pacientes estão detalhadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características da linha de base dos pacientes do estudo (média) (n = 64)

Características	
Idade, anos	60 (24-81)
Gênero, feminino/masculino, %	38,0/62,0
Doação de rim em vida, %	19,0
Imunossupressão de manutenção, %	
Inibidores da calcineurina	93,0
Micofenolato de mofetil	83,0
Mediana de HbA <sub>1c</sub> , %	7,8
Tempo desde o transplante, anos	8,6
Diabetes mellitus pós-transplante, %	64,0
Doença crônica subjacente, %	
Nefropatia diabética/hipertensiva	28,1
Nefropatia de IgA	6,2
Doença renal policística	10,9
Desconhecida	28,1
Outros	26,7
Terapias antidiabéticas anteriores, %	
Insulina	54,0
Inibidores de DPP4	14,1
Metformina	24,1
SGLT2i	31,1
Condições de comorbidade, %	
Hipertensão	92,8
Dislipidemia	81,5
Obesidade	13,0

Fonte: Elaborada pelos autores

Foram observadas melhorias notáveis na HbA<sub>1c</sub> e no IMC, além de melhorias nos níveis de hemoglobina e nos perfis lipídicos. A alteração média na HbA<sub>1c</sub> foi de 0,45% (desvio padrão [DP] 1,6,  $p = 0,002$ ) e houve uma melhoria média do IMC de 0,5 kg/m<sup>2</sup> (DP 4,7,  $p = 0,03$ ). Além disso, houve uma redução estatisticamente significativa nos parâmetros do painel de lipídios, incluindo o colesterol LDL (DP 31,0,  $p = 0,003$ ) e o colesterol total (DP 35,0,  $p = 0,02$ ) ( $p = 0,05$ ). O nível médio de hemoglobina na linha de base era de 13,0 g/dL, que melhorou significativamente para 13,5 g/dL no final do período de acompanhamento ( $p = 0,002$ ).

O nível médio estimado de creatinina no início do estudo foi de 1,53 e 1,41 mg/dL (DP 0,6,  $p = 0,3$ ) no final do acompanhamento. Da mesma forma, a relação proteína/creatinina na urina (uPCR) na linha de base foi de 0,57 g/g e 0,43 mg/dL no final do acompanhamento (DP 1,3,  $p = 0,18$ ).

A taxa de efeitos colaterais, como hipoglicemia ou sintomas gastrointestinais, foi mínima ( $< 1\%$ ), sem nenhum relato de pacientes que descontinuaram o medicamento. Não foram relatados eventos de pancreatite.

## DISCUSSÃO

O diabetes, que afeta 422 milhões de pessoas em todo o mundo e deve chegar a 700 milhões até 2045, apresenta-se principalmente como DM2, aumentando os riscos de doenças CV (DCV) e doenças renais crônicas (DRC).

A DRC afeta de 30% a 40% dos diabéticos, muitas vezes evoluindo para insuficiência renal. Os fatores de risco compartilhados com a DCV e a DRC destacam o papel do diabetes. O tratamento, incluindo GLP-1RA e SGLT2i, vai além do controle da glicose. A intervenção medicamentosa precoce é fundamental. O transplante renal é o preferido para a doença renal em estágio final, com maior expectativa de vida pós-transplante devido aos avanços.<sup>6,7</sup>

Os receptores de transplante geralmente apresentam resistência à insulina e secreção de insulina prejudicada, levando ao diabetes com maior risco de dislipidemia aterogênica, hipertensão e mortalidade por DCV.<sup>7</sup>

A prevalência do diabetes de início recente após o transplante (In English- *New onset diabetes after transplantation*, NODAT) é subestimada devido a diferentes definições e está associada a uma função do enxerto e uma sobrevida pós-transplante piores em comparação com controles não diabéticos. A sobrevida em um ano para pacientes diabéticos transplantados é de 83 contra 98% sem diabetes; a sobrevida em dois anos é de 67 contra 83%, enfatizando o impacto do NODAT.<sup>6,8,9</sup>

A sobrevida prejudicada do enxerto em pacientes com NODAT decorre de fatores como nefropatia diabética, hipertensão não controlada e dosagens imunossupressoras mais baixas. O NODAT também incorre em altos custos de saúde após o transplante.<sup>10</sup>

Em resumo, a NODAT afeta os resultados dos enxertos e aumenta os custos de saúde. A identificação de pacientes em risco é crucial para tratamentos personalizados e medidas preventivas para gerenciar a NODAT e melhorar os resultados de longo prazo no RTR.<sup>6-10</sup>

O sistema de incretina é fundamental no controle do diabetes, com os hormônios intestinais estimulando a insulina e suprimindo a liberação de glucagon, reduzindo os níveis de glicose no sangue.<sup>11</sup>

Os hormônios incretina (polipeptídeo inibitório gástrico [PIG], peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1]) aumentam a liberação de insulina pós-glicose oral, reduzida no DM2. Os GLP-1RA espelham o GLP-1, aumentam a insulina, reduzem o glucagon e diminuem a hipoglicemia. O direcionamento dos receptores de GLP-1 contorna as interações, aumentando a sensibilidade à insulina, retardando o esvaziamento gástrico, reduzindo o apetite e apresentando efeitos anti-aterogênicos, auxiliando no controle do DM2.<sup>12-14</sup>

Os GLP-1RAs apresentam diferentes composições químicas e padrões farmacocinéticos, categorizados principalmente como formulações de ação curta e de ação longa. Tanto as formulações de GLP-1 de ação longa quanto as de ação curta oferecem vários benefícios, sendo que os agentes de ação curta têm um efeito mais forte sobre o esvaziamento gástrico e a hiperglicemia pós-prandial, enquanto os GLP-1RAs de ação longa se concentram principalmente na redução dos níveis de glicemia em jejum.<sup>15-17</sup>

A exenatide e a exenatide de liberação prolongada, aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para DM2, são eliminadas pelos rins e devem ser evitadas em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min devido ao risco de acúmulo, levando a náuseas, vômitos e LRA. Por outro lado, a liraglutida e a dulaglutida são degradadas apenas pela proteólise endógena, sem envolvimento de órgãos específicos, o que as torna adequadas para uso em pacientes com DRC avançada e até mesmo em pacientes com DRTs com cautela.<sup>1-4</sup>

Os GLP-1RA apresentam várias ações benéficas, incluindo efeitos antidiabéticos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios, antiapoptóticos e imunomoduladores. Os benefícios do GLP-1RA também se estendem à melhora dos resultados CV e renais, com metanálises recentes mostrando segurança CV, redução dos principais eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), redução do risco de albuminúria de início recente, declínio na taxa de filtração glomerular estimada (TFG) e progressão para DRT.<sup>1-4</sup>

Os ensaios clínicos categorizam geralmente os desfechos renais em resultados “cardiorrenais” e “específicos para os rins”. Os desfechos cardiorrenais incluem a redução da TFG, DRT, terapia renal substitutiva (TRS) e morte renal/CV; alguns estudos do mundo real substituem a morte CV por mortalidade por todas as causas (ACM, em inglês). Os resultados específicos renais excluem a morte CV/ACM, concentrando-se nos efeitos renais. Estudos de resultados cardiovasculares (CVOTs, em inglês) como ELIXA, REWIND, LEADER, SUSTAIN 6 e PIONEER 6 acompanham diversas populações de DM2, avaliando o impacto dos GLP1RA nos resultados CV/renais. A inclusão de pacientes variou; a TFG variou de 75 a 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, limitando os dados sobre os efeitos da CKD avançada (TFG  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>18-22</sup>

A maioria dos participantes dos CVOTs de GLP1RA apresentava normoalbuminúria na linha de base, com cerca de 15% apresentando proteinúria (UACR > 300 mg/dL). A doença renal basal limitada impediu a avaliação dos efeitos do tratamento sobre os resultados renais dentro da duração do estudo. A duração da exposição aos GLP-1RAs variou (mediana de 5,4 anos no REWIND a 15,9 meses no PIONEER 6). A adesão variou de 76% (EXSCEL) a 86,5% (SUSTAIN 6).<sup>18-22</sup>

No estudo LEADER, a liraglutida apresentou maior redução de MACE entre os pacientes com TGF < 60 mL/min. Além disso, a liraglutida reduziu efetivamente a incidência de DRC de início recente e desacelerou sua progressão, na maioria atribuída ao tratamento da macro Albuminuria persistente. É importante ressaltar que a taxa de eventos adversos renais, incluindo LRA, foi comparável entre os grupos liraglutida e placebo no estudo.<sup>18,19</sup> No estudo REWIND envolvendo a dulaglutida, houve uma redução no ECAM juntamente com um declínio na ocorrência de novos casos de albuminúria significativamente elevada. Além disso, a dulaglutida contribuiu para a preservação sustentada da TFG e reduziu a necessidade de (TRS).<sup>20</sup> No estudo AWARD 7 envolvendo a dulaglutida, conduzido em indivíduos com DRC moderada a grave, constatou-se que a dulaglutida proporcionou um controle glicêmico comparável ao da insulina, ao mesmo tempo, em que levou a um declínio reduzido da TGF. Esse estudo, que teve 52 semanas de acompanhamento, foi o primeiro a demonstrar que a dulaglutida pode atenuar a diminuição da taxa de filtração glomerular quando comparada à insulina glargina em pacientes com DM2 e DRC moderada a grave.<sup>21</sup> O estudo de resultados CV SUSTAIN 6, que avaliou a semaglutida semanal, demonstrou que ela era segura e levou a uma redução significativa do ECAM.<sup>22</sup>

Os resultados renais observados nos CVOTs de GLP-1RAS podem ser amplamente divididos em duas categorias: resultados compostos que envolvem alterações na albuminúria (especificamente o início de proteinúria persistente com UACR maior que 300 mg/dL) e resultados renais compostos baseados apenas na TFG. O estudo ELIXA revelou que a lixisenatida reduziu a UACR em pacientes com macroalbuminúria, mas não afetou a TFG. No estudo LEADER, o liraglutida reduziu o resultado renal composto, incluindo macroalbuminúria persistente de início recente, duplicação dos níveis de creatinina sérica, DRT ou morte relacionada à doença renal. Essa melhora nos resultados renais foi consistente em diferentes subgrupos de DRT e UACR na linha de base. Além disso, o estudo LEADER sugeriu uma possível proteção renal com liraglutida em pacientes com DRC estágio 3. Esse estudo se destaca como o CVOT com GLP-1RA que fornece os dados mais abrangentes sobre o impacto do GLP-1RA na função renal. Da mesma forma, no estudo SUSTAIN 6, os resultados renais se assemelharam aos do estudo LEADER. A semaglutida reduziu a incidência de nefropatia nova ou agravada em comparação com o placebo, impulsionada por uma diminuição na macroalbuminuria persistente. O declínio geral na TFG foi semelhante entre os grupos, independentemente da função renal basal. A redução inicial da DRT com a semaglutida diminuiu ao longo do tempo, de forma semelhante ao início dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), dos bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e do inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i). O semaglutida também resultou em maiores reduções na UACR, exceto nos casos de normoalbuminúria.<sup>20-22</sup>

No estudo EXSCEL, a maioria das avaliações laboratoriais foi realizada em instalações locais, e o protocolo do estudo não incluiu inicialmente um resultado renal composto predefinido. No entanto, em uma análise subsequente, um resultado renal composto foi definido como uma redução de 40% na TFG, início de TRS, morte relacionada aos rins ou novo início de macro Albuminuria. Inicialmente, esse resultado composto não mostrou uma diferença significativa entre exenatida uma vez por semana (OW) e placebo. No entanto, após o ajuste para múltiplas variáveis, a razão de risco ajustada (HR) revelou uma redução significativa limitrofé no risco com exenatida OW em comparação com placebo. Apesar das limitações metodológicas, esses achados fornecem evidências de apoio que sugerem o perfil de segurança renal da exenatida OW.<sup>18,19</sup>

Vários estudos controlados e randomizados (ECRs), incluindo HARMONY 8, LIRA-RENAL, AWARD-7 e PIONEER, examinaram os GLP1RAS na disfunção renal. Eles variaram em relação à taxa de filtração glomerular basal e à excreção urinária de albumina. Avaliando principalmente a alteração da HbA<sub>1c</sub>, estudos como o LIRA-RENAL e o PIONEER demonstraram a eficácia dos GLP-1ARs, enquanto o HARMONY 8 destacou a segurança renal do albiglutida. No entanto, esses estudos, com duração de 26 ou 52 semanas, não tiveram poder suficiente para avaliar desfechos renais graves, apesar de não terem demonstrado efeitos prejudiciais sobre a função renal. Os resultados do PIONEER 5 sugeriram que a semaglutida oral pode estar associada a uma diminuição da albuminúria.<sup>18-22</sup>

No estudo AWARD-7, apesar de alcançar níveis semelhantes de controle glicêmico, os pacientes que receberam dulaglutida apresentaram um declínio mais lento na TFG, indicando possíveis efeitos protetores renais. No estudo REWIND, o resultado renal composto incluiu o desenvolvimento de nova macroalbuminúria, declínio sustentado na TFG de  $\geq 30\%$  ou TRS crônica. O dulaglutida reduziu significativamente a incidência de nova macroalbuminúria, embora as reduções em outros componentes não tenham sido estatisticamente significativas. As análises de sensibilidade revelaram diminuição dos declínios sustentados na TFG de  $\geq 40\%$  ou  $\geq 50\%$  com dulaglutida. A UACR foi menor em pacientes tratados com dulaglutida, embora as diferenças gerais de TFG não tenham sido significativas.<sup>18-22</sup>

Pasternak et al.<sup>23</sup> realizaram um estudo comparando a incidência de eventos renais graves em novos usuários de GLP-1RA e DPP4i. Eles descobriram que os usuários de GLP-1RA tinham um risco 24% menor (HR 0,76) em comparação com os usuários de DPP4i, com benefícios consistentes observados em diferentes subgrupos. Notavelmente, uma maior redução de risco foi observada em pacientes com histórico de doença renal crônica (HR 0,54). Esses resultados foram apoiados por uma análise “no tratamento”, apesar das variações nos parâmetros renais de base entre os participantes do estudo.<sup>23</sup>

Os GLP1RAs são agentes redutores de glicose com benefícios também em termos de controle de peso, pois ativam o receptor de GLP-1, localizado na superfície das células  $\beta$  pancreáticas, aumentando a síntese de insulina e reduzindo a secreção de glucagon, a ingestão de alimentos e o esvaziamento gástrico.<sup>24</sup>

Em ECRs envolvendo participantes com DM2, os GLP-1RA reduziram a hemoglobina A1c em 0,5-1,8%, e alguns agentes levaram a perdas de peso de até 7 kg em comparação com o placebo. Além disso, os GLP-1RA têm efeitos profundos sobre o peso em estudos de obesidade, com uma perda de peso 14,9% maior descrita com a semaglutida em comparação com o placebo ( $p < 0,001$ ). A obesidade é uma barreira significativa para o transplante renal na DRT, ressaltando a importância de estudar terapias eficazes para a obesidade. Os GLP-1RA oferecem uma vantagem extra de perda de peso, o que os torna particularmente atraentes para a DMPT, onde o ganho de peso é frequentemente observado. Pesquisas demonstraram que a infusão de GLP-1 reduz os níveis de glucagon e aumenta a secreção de insulina, o que apresenta benefícios potenciais para o controle da DMPT.<sup>25</sup>

Em resumo, os resultados indicam que o GLP-1RA melhora a glicemia, o controle da pressão arterial, a redução de peso e o gerenciamento da dislipidemia diabética. Ele regula o colesterol e os triglicerídeos por meio de vários mecanismos. Foi relatado que o liraglutida, por exemplo, diminui os perfis lipídicos e melhora os níveis de leptina e adiponectina.<sup>20</sup> Esses estudos também avaliam marcadores renais substitutos, sugerindo possíveis benefícios sem efeitos deletérios sobre a função renal.<sup>26</sup>

Em 2023, a Associação Americana de Diabetes (ADA, em inglês) recomenda a metformina como o medicamento de primeira linha para crianças, adultos e idosos. Para adultos, os SGLT2is e GLP1RAs também são recomendados, principalmente em casos de DCV, IC e complicações relacionadas à DRC ou alto risco. As diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, em inglês) 2020 recomendam a metformina mais os inibidores de SGLT2 como terapia inicial para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 e DRD. As opções adicionais incluem qualquer outro agente anti-hiperglicêmico, com preferência pelos agonistas do receptor de GLP1 como agentes adjuvantes preferenciais.<sup>20</sup>

Portanto, o GLP-1RA é promissor para o controle glicêmico em receptores de transplante, oferecendo benefícios como melhora da HbA<sub>1c</sub>, perda de peso e possíveis efeitos Reno protetores.

Embora estudos limitados tenham avaliado o GLP-1RA em RTR, os dados existentes sugerem resultados favoráveis.

Há razões convincentes para considerar o uso de GLP-1RA para o controle glicêmico em receptores de transplante. Em primeiro lugar, o NODAT está associado à função prejudicada das células  $\beta$  e à supressão alterada do glucagon induzida pela glicose durante a hiperglicemia. Em segundo lugar, pesquisas envolvendo células de insulinoma em camundongos demonstraram que as células  $\beta$  pancreáticas que expressam GLP-1 podem ser resistentes aos efeitos tóxicos dos medicamentos imunossupressores. Especialmente, o uso de exendin-4 demonstrou potencial para reverter os efeitos prejudiciais às células induzidos por medicamentos como a dexametasona. Além disso, o GLP-1RA pode ter como alvo a patogênese do NODAT. A infusão de GLP-1RA nessa população demonstrou uma redução na glicose plasmática em jejum, diminuição da concentração de glucagon e aumento da secreção de insulina durante as pinças hiperglicêmicas, contribuindo para melhorias no controle glicêmico e de peso.<sup>4,27-29</sup>

Estudos retrospectivos e observacionais em receptores pós-transplante com DM2 preexistente ou NODAT usando GLP-1R (liraglutida ou exenatida) mostraram melhorias na HbA<sub>1c</sub> e na perda de peso sem alterações significativas nos níveis séricos de creatinina e tacrolimus. Em uma série de casos maior envolvendo dulaglutida, os receptores apresentaram reduções no peso corporal e nas necessidades de insulina, sugerindo possíveis benefícios para o controle glicêmico.<sup>28</sup>

Em um estudo com 12 RTR, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 resultou na diminuição dos níveis de glicose plasmática em jejum, na redução da concentração de glucagon e no aumento da secreção de insulina na primeira e na segunda fase durante um clamp hiperglicêmico.<sup>29</sup> Uma investigação separada de pequena escala envolvendo cinco pacientes que receberam liraglutida após o transplante renal revelou melhorias no controle glicêmico e no peso, sem quaisquer efeitos prejudiciais sobre a função renal do enxerto após um período médio de acompanhamento de 19 meses.<sup>4</sup>

Em um estudo de 2018, sete casos com DM2 preexistente ou NODAT usando liraglutida demonstraram segurança e eficácia para o controle glicêmico, com melhora da função renal do enxerto. Nesse grupo, foi documentada uma redução notável na HbA<sub>1c</sub> mediana de 0,45%. Isso corresponde a achados anteriores, que indicam uma redução na HbA<sub>1c</sub> que varia de 0,8 a 2%. Mahmoud et al.<sup>30</sup> coletaram dados de acompanhamento de um ano a partir de registros de 98 RTRs diabéticos em uso de SGLT2i, 41 em uso de GLP-1RA e 70 em uso de medicamentos padrão e mostraram que a HbA<sub>1c</sub> apresentou um declínio substancial de 0,4% nos grupos SGLT2i e GLP-1RA, em contraste com um declínio mínimo de 0,05% no grupo de controle. Notavelmente, houve uma redução significativa no IMC de 0,32 no grupo do SGLT2i e de 0,34 no grupo do GLP-1RA, enquanto o grupo de controle teve um leve aumento de 0,015. Em outros estudos de coorte retrospectivos em DM2 e transplante renal, 12 meses de GLP-1RA

reduziram a HbA<sub>1c</sub> em 2% e a glicemia de jejum em ~3 mmol/L em comparação com o não uso e, em alguns relatórios, foram descritas perdas de peso de até 4 kg.<sup>29,30</sup>

O uso de GLP-1RA em RTR é justificado por sua capacidade de neutralizar o impacto dos medicamentos imunossupressores na secreção de insulina, o que os torna potencialmente vantajosos nesse cenário. Os corticosteroides e os ICNs, frequentemente empregados em protocolos antirrejeição, influenciam o metabolismo da glicose, e os GLP-1RA podem atenuar esses efeitos hiperglicêmicos induzidos pelos imunossupressores.<sup>4,27-29</sup>

As evidências pré-clínicas também sugerem possíveis mecanismos de proteção para o rim associados aos agonistas do receptor de GLP-1, como reduções na sinalização da proteína quinase C, estresse oxidativo e respostas inflamatórias.<sup>1,28,30</sup>

Nesse grupo de pacientes, observamos uma redução substancial e estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) no IMC, nos níveis de lipídios e nos níveis de hemoglobina ao final do período de acompanhamento. Isso indica que a administração de GLP-1RA teve um efeito benéfico sobre o peso corporal entre os RTRs. De fato, os GLP-1RA têm demonstrado melhorias nos perfis lipídicos e na perda de peso, mas, até onde sabemos, este é o primeiro estudo que mostra resultados favoráveis em relação aos níveis de hemoglobina.<sup>27-30</sup> As melhorias nos perfis lipídicos associadas aos GLP-1RA contribuem para seu papel no gerenciamento dos fatores de risco CV, complementando seu impacto primário na redução dos níveis de glicose.

Embora tenha sido observada uma tendência de melhora na TFG no estudo de Mahmoud et al.<sup>30</sup>, ela não alcançou significância estatística, exceto no grupo SGLT2i, em que uma TFG acima de 90 demonstrou significância ( $p = 0,0135$ ). O declínio típico da TFG foi observado no grupo SGLT2i em 1-3 meses. Além disso, houve uma redução significativa na albuminúria em ambos os grupos de estudo.

Nessa coorte, houve uma ligeira diminuição ao longo do acompanhamento nos valores de creatinina e uPCR relativos à função do enxerto renal, mas não de forma significativa ( $p > 0,05$ ).

No entanto, é fundamental observar que o uso de GLP-1RA está associado a possíveis eventos adversos, principalmente sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia, portanto, é necessário considerar cuidadosamente o RTR devido ao seu impacto na absorção da medicação. É importante observar que os GLP-1RA retardam o esvaziamento gástrico, o que pode afetar a absorção de medicamentos imunossupressores, pois, embora os GLP-1RA não se envolvam em interações medicamentosas mediadas por citocromo ou transportador, seus efeitos sobre o esvaziamento gástrico podem influenciar a absorção do tacrolimus. Recomenda-se o monitoramento dos níveis mínimos de tacrolimus quando coadministrados com GLP-1RA.<sup>1</sup> Há uma escassez de dados sobre a segurança dos GLP-1RA em indivíduos pós-transplante. Uma pequena série de casos envolvendo cinco pacientes que receberam liraglutida juntamente com tacrolimus após o transplante renal não indicou nenhum impacto clínico significativo nos níveis mínimos de tacrolimus, o que sugere a hipótese de que os GLP-1RA podem ser seguros e eficazes no tratamento do diabetes após o transplante.<sup>1,4,27-29</sup>

A ocorrência desses sintomas é dependente da dose e varia de acordo com a via de administração. Além disso, os eventos adversos associados ao GLP-1RA, como a desidratação devido a náuseas e vômitos, podem levar à diminuição da função renal. Outros eventos adversos comuns incluem cefaleia, nasofaringite ou reações no local da injeção, mas geralmente não levam à interrupção do tratamento.<sup>1,4,27-29</sup>

Apesar dessas preocupações, o estudo relata resultados favoráveis obtidos com a administração de semaglutida a três receptores de transplante com síndrome metabólica.

Séries de casos limitados envolvendo RTR não relataram nenhum efeito adverso significativo ou interações com medicamentos imunossupressores. Entretanto, a ausência de ECRs que investiguem a segurança e a eficácia dos GLP-1RA nessa população específica continua sendo uma lacuna notável na literatura. As abordagens para o gerenciamento do NODAT dependem muito da extrapolação dos mecanismos, da farmacocinética e da farmacodinâmica observados em pacientes com DM nativo. Essa escassez de dados é particularmente evidente em novos medicamentos para diabetes, como o GLP-1RA.<sup>1,27-30</sup>

Nosso estudo é limitado pela ampla faixa de tempo de acompanhamento (4 a 101 meses), o que pode causar resultados variados e dificuldades na avaliação precisa das tendências de progressão da doença, introduzindo variabilidade na gravidade e duração da DRC e nos níveis de uPCR durante a avaliação.

## CONCLUSÃO

O diabetes mellitus afeta uma população global significativa, e sua prevalência está aumentando. A condição está intimamente associada a complicações vasculares duradouras e, especificamente, o DM2 aumenta de forma independente o risco de resultados adversos de CV. A implementação de estratégias eficazes para atenuar as complicações é fundamental para o gerenciamento geral do diabetes.

Esses dados demonstram que a utilização do GLP-1RA não é apenas viável, mas também bem tolerada entre os RTR, o que representa uma oportunidade de explorar abordagens terapêuticas inovadoras para melhorar os resultados de longo prazo após o transplante renal. O GLP-1RA é uma opção viável para o controle do diabetes em KTR, com monitoramento cuidadoso das

interações medicamentosas e dos possíveis efeitos colaterais. Estudos maiores e mais extensos sobre os GLP-1RA são cruciais para uma compreensão abrangente de sua eficácia a longo prazo.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo:** Silvano J, Ribeiro C, Malheiro J, Pedroso S, Almeida M; **Concepção e desenho:** Freitas JC, Martins LS; **Análise e interpretação dos dados:** Fonseca I, Malheiro J; **Redação do artigo:** Freitas JC; **Revisão crítica:** Silvano J; **Aprovação final:** Martins LS.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analísados no presente artigo.

## FINANCIAMENTO

Não aplicável.

## AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

## REFERÊNCIAS

1. Tsai SF, Chen CH. Management of diabetes mellitus in normal renal function, renal dysfunction and renal transplant recipients, focusing on glucagon-like peptide-1 agonist: a review based upon current evidence. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3152. <https://doi.org/10.3390/ijms20133152>
2. Kukla A, Hill J, Merzkani M, Bentall A, Lorenz EC, Park WD, et al. The use of GLP1R agonists for the treatment of type 2 diabetes in kidney transplant recipients. *Transplant Direct* 2020;6(2):e524. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000971>
3. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2019;19 Suppl 2:19-123. <https://doi.org/10.1111/ajt.15274>
4. Liou JH, Liu YM, Chen CH. Management of diabetes mellitus with glucagonlike peptide-1 agonist liraglutide in renal transplant recipients: a retrospective study. *Transplant Proc* 2018;50(8):2502-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.087>
5. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:390-403. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
7. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003;75(10):SS3-24. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E>
8. Aziz F. New onset diabetes mellitus after transplant: the challenge continues. *Kidney360* 2021;2(8):1212-4. <https://doi.org/10.34067/KID.0004042021>
9. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:175-86. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S19027>
10. Chakkeri HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS, et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2011;34(10):2141-5. <https://doi.org/10.2337/dc11-0752>
11. Boer GA, Holst JJ. Incretin hormones and type 2 diabetes – Mechanistic insights and therapeutic approaches. *Biology (Basel)* 2020;9(12):473. <https://doi.org/10.3390/biology9120473>



12. Pederson RA, Dryburgh JR, Brown JC. The effect of somatostatin on release and insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1975;53:1200-5. <https://doi.org/10.1139/y75-168>
13. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575-81. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6855>
14. Boer GA, Hartmann B, Holst JJ. Pharmacokinetics of exogenous GIP(1-42) in C57Bl/6 mice; extremely rapid degradation but marked variation between available assays. *Peptides* 2020;170457. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170457>
15. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-4. <https://doi.org/10.1007/BF00401145>
16. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07952-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07952-7)
17. Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987;211:169-74. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81430-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81430-8)
18. Montada-Atin T, Prasad GVR. Recent advances in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *World J Diabetes* 2021;12(5):541-5. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.541>
19. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation*;138(25):2908-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036418>
20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019, 394: 121-30. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31149-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31149-3/abstract)
21. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
23. Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, et al. Use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care* 2020;43(6):1326-35. <https://doi.org/10.2337/dc19-2088>
24. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;23(12):721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
25. Clemens KK, Ernst J, Khan T, Reichert S, Khan Q; OK TRANSPLANT Investigators. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in end-staged kidney disease and kidney transplantation: a narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33(6):1111-20. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.03.023>
26. Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V. A retrospective study of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of diabetes after transplantation. *Diabetes Ther* 2020;11:987-94. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00786-1>
27. Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care*. 2013;36:e171-2. <https://doi.org/10.2337/dc13-1066>
28. Singh P, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D, Meng S. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients. *Diabetes Obes Metab* 2018;21(4):1061-5. <https://doi.org/10.1111/dom.13619>
29. Halden TAS, Egeland EJ, Asberg A, Hartmann A, Midvedt K, Khiabani HZ, et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(4):617-24. <https://doi.org/10.2337/dc15-2383>
30. Mahmoud T, Yagan J, Hasan A, Gheith OA, Mostafa M, Rida S, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors & glucagon-like peptide-1 receptor agonists, efficacy & safety in diabetic kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2023;37(12):e15144. <https://doi.org/10.1111/ctr.15144>