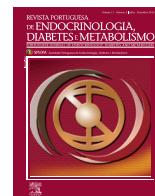




# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Revisão

## Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Diabetes *Mellitus* no Doente com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana



Filipa Gomes<sup>a</sup>, Patrícia Vasconcelos<sup>b</sup>, Patrícia Pacheco<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina I do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Medicina III do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

<sup>c</sup>Serviço de Infeciologia do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 31 de julho de 2015

Aceite a 18 de agosto de 2016

Online a 30 de junho de 2017

#### Palavras-chave:

Antirretrovirais  
Diabetes Mellitus  
Fármacos Anti-VIH  
Hipoglicemiantes  
Infecções por VIH

### R E S U M O

A terapêutica antirretroviral levou a uma redução significativa da morbi e mortalidade nos doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana. No entanto, as complicações cardiometabólicas do tratamento e o envelhecimento desta população têm alargado a complexidade de cuidados para a gestão de comorbilidades cardiovasculares. O aumento da insulinoresistência e da prevalência da diabetes *mellitus* tipo 2 nestes doentes é já conhecida há alguns anos, sendo, deste modo, importante conhecer as particularidades do rastreio e da abordagem terapêutica desta doença metabólica. O presente trabalho tem como objetivo rever a abordagem diagnóstica e terapêutica da diabetes *mellitus* no doente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, assim como as interações farmacológicas entre a terapêutica antirretroviral e os antidiabéticos, visto que a literatura é escassa neste tema, que consideramos ser útil na prática clínica.

## Diagnostic and Treatment of Diabetes Mellitus in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

### A B S T R A C T

The antiretroviral therapy led to a significant reduction of morbidity and mortality in patients infected with human immunodeficiency virus. However, the cardiometabolic changes of the treatment and the population aging resulted on increased complexity of care for the management of cardiovascular morbidities. The increase of insulin resistance and prevalence of type 2 diabetes mellitus in these patients is already known for some years, and, therefore, it is important to know the screening tests and how to manage this metabolic disease, as well as the pharmacological treatment. This article aims to review the diagnosis and treatment of diabetes mellitus in patients infected with human immunodeficiency virus, and also the drug interactions between antiretroviral therapy and antidiabetic drugs, since the literature is poor in this area that we consider useful in clinical practice.

#### Keywords:

Anti-HIV Agents  
Anti-Retroviral Agents  
Diabetes Mellitus  
Hypoglycemic Agents  
HIV Infections/drug therapy

### Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) afeta cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo. Com a introdução da terapêutica antirretroviral (TAR) verificou-se uma redução

significativa da morbilidade e mortalidade nas pessoas infetadas pelo VIH.<sup>1</sup> No entanto, as complicações cardiometabólicas do tratamento do VIH, para além do envelhecimento da população infetada, têm alargado a complexidade de cuidados para a gestão de comorbilidades cardiovasculares.<sup>2</sup>

O aumento da insulinoresistência (IR) e da prevalência da diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 nos doentes infetados pelo VIH é já conhecida há alguns anos.<sup>3,4</sup> A DM é uma doença crónica metabólica multissistémica que condiciona efeitos deletérios micro e macrovasculares. São reconhecidos três subgrupos de doentes

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [afgomes@gmail.com](mailto:afgomes@gmail.com) (Filipa Gomes)

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca - Serviço de Medicina I  
IC19

2720-276 Amadora

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.027>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

com DM e infecção VIH: os doentes com DM pré-existente à infecção VIH; aqueles a quem é diagnosticada DM no início da infecção pelo VIH e os que desenvolvem DM após início da TAR.<sup>5</sup> O aumento da prevalência da DM nos doentes com infecção VIH tem sido relacionado primariamente com os fatores de risco tradicionais (idade, género e distribuição da gordura corporal), contudo parece haver efeitos vasculares diretos, quer da TAR, quer de outros fatores associados à infecção pelo VIH (fatores inflamatórios, imunes e virais).<sup>6</sup> As alterações da distribuição da gordura corporal têm sido descritas nos doentes infetados pelo VIH, sobretudo nos expostos a fármacos antirretrovirais mais antigos.<sup>7</sup> Numa amostra de 221 doentes portugueses com infecção VIH sob TAR foi observada uma prevalência de lipodistrofia de 63,6%.<sup>8</sup> Contudo, as recentes alterações na TAR têm permitido diminuir esta prevalência da lipodistrofia, a qual está associada a um risco acrescido de DM,<sup>9-11</sup> porque parece que esta anormalidade da distribuição da gordura corporal acelera a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, definindo um estado de IR.<sup>12</sup> Por outro lado, a TAR tem sido também associada à DM, em consequência da recuperação do bem-estar do doente, com melhoria do apetite e aumento ponderal, que acompanham a efetividade do tratamento antirretroviral.<sup>5</sup> Além disso, determinados fármacos antirretrovirais aumentam a IR pela alteração do fluxo de substratos, incluindo os ácidos gordos livres,<sup>13</sup> acumulação de lípidos intramiocelulares,<sup>14</sup> alteração nos níveis de adipocinas, nomeadamente diminuição da adiponectina,<sup>15</sup> redução da expressão dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) nos adipócitos subcutâneos,<sup>16</sup> além de contribuírem diretamente para alterações da homeostase da glicose.

O presente trabalho tem como objetivo rever as particularidades do diagnóstico da DM no doente com infecção VIH, assim como os desafios no seu tratamento e as interações farmacológicas entre a TAR e os antidiabéticos orais ou injetáveis, uma vez que a literatura é escassa neste tema que consideramos ser útil na prática clínica.

### Diagnóstico da Diabetes Mellitus

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs, desde 1999, a existência de três critérios para o diagnóstico da DM: glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL, um valor de glicemia determinado 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose por via oral - prova de tolerância à glicose oral (PTGO)  $\geq 200$  mg/dL ou um valor ocasional de glicemia  $\geq 200$  mg/dL, se acompanhado de sintomas clássicos expoliativos (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento). Em 2009, e na sequência de uma proposta da American Diabetes Association (ADA), a OMS incluiu um novo critério: hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .<sup>17,18</sup> A Direção Geral da Saúde (DGS), através da sua Norma 002/2011, adotou para Portugal um dos quatro critérios para o diagnóstico da DM (Tabela 1). De salientar que o seu diagnóstico não deve ser realizado com base num único valor anormal de glicemia em jejum, de HbA1c ou de uma PTGO de uma pessoa assintomática, sendo necessária confirmação com uma nova determinação, após uma a duas semanas. A única exceção que não carece de medidas adicionais para o diagnóstico é a glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dL, quando acom-

panhada de sintomas expoliativos. Ainda assim, se houver uma avaliação simultânea da glicemia em jejum e da HbA1c, em que ambos são valores de diagnóstico, este fica confirmado, contudo se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise (Tabela 1).<sup>19</sup>

Podem seguir-se os critérios de diagnóstico para a população em geral e efetuar-se o rastreio da DM a todos os doentes com infecção VIH na altura do diagnóstico da infecção e, posteriormente, em intervalos regulares. Porém, a maioria dos autores recomenda este rastreio não só à data do diagnóstico da infecção VIH, mas também quando se inicia TAR, três a seis meses após o seu início ou se houver substituição terapêutica.<sup>5,20,21</sup> Apesar da ADA recomendar a HbA1c para o rastreio da DM, na população em geral, como alternativa à glicemia em jejum e à PTGO devido à sua elevada especificidade (97,5%), nos doentes com infecção VIH este parâmetro isolado apresenta uma sensibilidade reduzida (40,9%)<sup>20</sup> porque subestima os valores de glicose sérica.<sup>18,20,22</sup>

A ADA sugere a HbA1c como um aceitável teste de rastreio, a menos que existam anormalidades na estrutura eritrocitária (e.g. hemoglobinopatias) ou um elevado *turnover* eritrocitário (e.g. gravidez, hemorragia major, hemólise ou anemia ferro-pénica).<sup>18,23-25</sup> Dois estudos realizados sugeriram que a HbA1c subestima os níveis de glicemia em jejum nos doentes com infecção VIH, possivelmente como resultado de um pequeno grau de hemólise,<sup>22,26</sup> ainda que o significado clínico deste efeito seja incerto.<sup>27,28</sup>

Apesar do grau de discordância variar, o volume globular médio aumentado, que pode relacionar-se com a exposição aos análogos da timidina, zidovudina (ZDV) e estavudina (d4T),<sup>20,26</sup> a terapêutica com inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR) e o reduzido número de células T CD4<sup>+</sup> estão associados a uma discrepância entre os valores de HbA1c e de glicemia em jejum (Fig. 1).<sup>18,22,27,28</sup> Em contrapartida, o tenofovir (TDF) parece não interferir na relação entre estes valores.<sup>18</sup> Assim, verifica-se que a TAR tem uma influência variável na relação entre a HbA1c e a glicemia em jejum. A determinação destes dois parâmetros conjuntamente é provavelmente o melhor método de rastreio da diabetes neste grupo de doentes.<sup>18</sup>

Caso não se detetem alterações, deve ser efetuada uma determinação da glicemia em jejum a cada seis meses, mas se esta se apresentar elevada a sua vigilância deve ser mais estrita, com reavaliação a cada três meses.<sup>21</sup>

### Tratamento

#### Modificação do estilo de vida

O tratamento não farmacológico deve ser a primeira abordagem, passando pela modificação do estilo de vida.<sup>20,21</sup>

#### Substituição da TAR

A substituição da TAR no tratamento dos doentes com DM e infecção VIH ainda é controverso. A maioria dos antirretrovirais que induzem alterações no metabolismo da glicose (inibidores da protease (IP) de primeira geração e os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR): didanosina (ddI), ZDV e d4T) já não são utilizados de uma forma corrente pelos seus perfis de toxicidade.<sup>29</sup> Porém, se se verificarem alterações no metabolismo

**Tabela 1.** Critérios para o diagnóstico de DM, segundo a DGS

Critérios de diagnóstico	Glicémia em jejum $\geq 126$ mg/dL
	Glicémia ocasional $\geq 200$ mg/dL + sintomas clássicos expoliativos
	Glicémia às 2h PTGO (75 g glicose) $\geq 200$ mg/dL
	HbA1c $\geq 6,5\%$

### Fatores que influenciam a determinação da HbA1c

#### 1. Eritropoiese

HbA1c aumentada: deficiência de ferro ou de vitamina B12, diminuição da eritropoiese.

HbA1c diminuída: administração de eritropoietina, ferro ou vitamina B12, reticulocitose, doença hepática crônica.

#### 2. Alteração da hemoglobina

Alterações genéticas ou químicas na hemoglobina: hemoglobinopatias, HbF, metahemoglobina, podem aumentar ou diminuir o HbA1c.

#### 3. Glicação

HbA1c aumentada: alcoolismo, insuficiência renal crônica, diminuição do pH intraeritrocitário.

HbA1c diminuída: aspirina, vitamina C e E, algumas hemoglobinopatias, aumento do pH intraeritrocitário.

HbA1c variável: determinantes genéticas.

#### 4. Destruição dos eritrócitos

HbA1c aumentada: aumento do tempo de vida dos eritrócitos: esplenectomia.

HbA1c diminuída: diminuição do tempo de vida dos eritrócitos: hemoglobinopatias, esplenomegalia, artrite reumatoide, fármacos tais como, antirretrovirais, ribavirina e dapsona.

#### 5. Doseamento

HbA1c aumentada: hiperbilirrubinemia, hemoglobina carbamylada, alcoolismo, doses elevadas de aspirina, consumo crônico de opiáceos.

HbA1c diminuída: hipertrigliceridemia.

HbA1c variável: hemoglobinopatias.

Adaptado de World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation.<sup>24</sup>

**Figura 1.** Fatores que influenciam a determinação da HbA1c

da glicose, temporalmente associadas ao início da TAR (nomeadamente ao lopinavir/ritonavir (LPV/r) que ainda é utilizado), e outras opções terapêuticas estiverem disponíveis, a substituição da TAR deve ser considerada,<sup>21</sup> embora esta alteração seja de benefício incerto.

#### Objetivos glicêmicos

Atualmente os objetivos glicêmicos dos doentes com DM dependem da idade e suas comorbilidades, da propensão para hipoglicemias, do tempo de duração da doença, da motivação do doente e da sua atitude perante a doença. As mais recentes *guidelines* da ADA recomendam a individualização como chave terapêutica.<sup>17</sup> O controlo glicémico, particularmente através do tratamento intensivo nos diagnósticos recentes de DM,<sup>30</sup> sejam eles em doentes com ou sem infeção VIH, proporciona uma redução importante das complicações macrovasculares da DM (doença coronária, cerebrovascular e doença arterial periférica). Em contrapartida, nos diabéticos de longa data e com múltiplas comorbilidades, este controlo agressivo pode associar-se a um maior risco e mortalidade cardiovascular, essencialmente pela ocorrência de hipoglicemias graves se a seleção de fármacos recair sobre aqueles com esse potencial. Relativamente às complicações microvasculares da DM (retinopatia, neuropatia e nefropatia), foi demonstrada a sua redução, na população em geral, com o controlo glicémico adequado.<sup>30-33</sup>

#### Tratamento farmacológico

Se após alteração do estilo de vida, os objetivos glicêmicos não forem atingidos, temos à disposição múltiplas opções terapêuticas farmacológicas.<sup>20</sup> O tratamento da DM nestes doentes representa um grande desafio pelas particularidades que o doente com infeção VIH apresenta. A presença de comorbilidades (hepatite C, tuberculose e/ou infeções oportunistas), a elevada IR, a polimedicação que condiciona uma maior probabilidade de interações farmacológicas, o risco de toxicidade hepática ou renal pelo facto de muitos apresentarem lesão de órgão prévia e as infeções gastrointestinais que podem diminuir a tolerabilidade e absorção dos antidiabéticos orais, são um conjunto de fatores que contribuem para a difícil escolha do antidiabético ideal.<sup>5,20</sup>

Segundo as mais recentes recomendações da ADA em 2015 para a população em geral, a metformina é a terapêutica oral de primeira linha, a não ser que esteja contraindicada ou não tolerada pelo doente. Se ao fim de três meses não se atingirem os objetivos glicêmicos, em monoterapia (não considerando a insulina) com dose máxima do fármaco, deve ser adicionado um segundo antidiabético oral ou injetável. Nos recém diagnósticos de DM tipo 2, deve iniciar-se terapêutica dupla caso o doente apresente HbA1c igual ou superior a 9%. Nos doentes sintomáticos ou com glicemias iguais ou superiores a 300–350 mg/dL ou HbA1c igual ou superior a 10-12%, deve ser considerado o uso de insulina com ou sem terapêutica adjuvante.<sup>17</sup>

A **Tabela 2** aborda sumariamente as possíveis interações farmacológicas entre os antidiabéticos disponíveis e a TAR, que deve ser tida em especial consideração nos doentes com infeção VIH.

#### BIGUANIDAS [METFORMINA]

A metformina pertence à classe das biguanidas e é o antidiabético oral (ADO) de primeira linha nos doentes com infeção VIH e diagnóstico recente de DM.<sup>20</sup> Melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose<sup>5,21</sup> e apresenta a vantagens como a redução, em média, de 1% da HbA1c, sem hipoglicemias ou aumento de peso, e, possivelmente, do risco de eventos cardiovasculares.<sup>34</sup> Os efeitos secundários gastrointestinais (particularmente as náuseas e a diarreia) são mais frequentes em comparação com os outros ADOs.<sup>5</sup> No entanto, podem ser atenuados através do início de uma dose baixa, com aumento progressivo a cada três a cinco dias (máximo de 2,5 g/dia), de forma a melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.<sup>35</sup> Nestes doentes, deve ser efetuado o ensino da sintomatologia de acidose láctica (fadiga, perda de peso, náuseas, dor abdominal, dispneia, arritmia, entre outros) dado o risco, ainda que raro, associado a esta terapêutica.<sup>5,20,21</sup> De notar que a metformina pode agravar a lipodistrofia,<sup>36</sup> muitas vezes presente no doente com infeção VIH. Reduz a gordura subcutânea com conseqüente perda ponderal,<sup>36</sup> sendo, por este motivo, contraindicada na tuberculose e na caquexia.<sup>5,20</sup> Deve ter-se particular atenção aos doentes com disfunção renal,<sup>5,20</sup>

**Tabela 2.** C Interações farmacológicas entre a TAR e os antidiabéticos. Adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.<sup>29</sup>

Antiretrovirais		INIBIDORES DA PROTEASE						INNTR						INTR						INIBIDORES DA ENTRADA			INIBIDORES DA INTEGRASE		POTENCIADOR				
Antidiabéticos		DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	FTC	ABC	3TC	TDF	AZT	d4T	ddI	MVC	RAL	DTG	EVG	COBI							
ATV/r		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
BIGUANIDAS	Metformina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GLITAZONAS	Proglitazona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SULFONILUREIAS	Gliclazida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Glibenclâmida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Glimepirida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GLINIDAS	Glipizida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Nateglimida	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
INIBIDORES DA α-GLUCOSIDASE	Acarbose	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Saxagliptina	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↓c	↓c	↓c	↓c	↓c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DPP-4	Sitagliptina	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↓c	↓c	↓c	↓c	↓c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Vildagliptina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Linagliptina	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↓c	↓c	↓c	↓c	↓c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AGONISTAS DO GLP-1	Exenatide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Liraglutide	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GLIFLOZINAS	Dapagliflozina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
INSULINA		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↔ Sem interações clinicamente significativa  
↔ Estes fármacos não devem ser coadministrados  
↔ Potencial interação farmacológica, que pode requerer ajuste de dose ou monitorização apertada  
↔ Sem estudos realizados

↕ Sem efeito significativo; ↑ Potencial aumento das concentrações séricas do antidiabético; ↓ Potencial decréscimo/aumento das concentrações séricas do antidiabético; ↓↑ Potencial decréscimo/aumento das concentrações séricas do antidiabético, consoante a via que inibem ou ativem; a - elevado risco de acidose láctica; b - risco de prolongamento do intervalo PR; c - as variações séricas da concentração do ADO não são clinicamente significativas, dada a sua considerável janela de segurança.  
**INNTR** - inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa: **INNTR** - inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa: **ATV/r** - atazanavir/ritonavir; **DRV/r** - darunavir/ritonavir; **FPV/r** - fosamprenavir/ritonavir; **IDV/r** - indinavir/ritonavir; **LPV/r** - lopinavir/ritonavir; **SOV/r** - sofosbuvir/ritonavir; **EVV** - efavirenze; **ETV** - etravirina; **NVP** - nevirapina; **RPV** - rilpivirina; **FTC** - emtricitabina; **ABC** - abacavir; **3TC** - lamivudina; **TDF** - tenofovir; **AZT** - zidovudina; **ddI** - didanosina; **MVC** - maraviroc; **RAL** - raltegravir; **DTG** - dolutegravir; **EVG** - elvitegravir; **COBI** - cobicitato  
**Comentário:** A cor (verde, vermelha, amarela) usada para determinar o significado clínico da interação farmacológica é baseado no University of Liverpool HIV Drug Interaction Checker, disponível em <http://www.hiv-druginteractions.org><sup>31</sup>

procedendo-se a redução da dose para um máximo de 1000 mg/dia nos doentes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e descontinuação deste ADO se a TFG for inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>17</sup> A insuficiência hepática (pelo risco de acidose láctica), o alcoolismo e a insuficiência cardíaca descompensada são também contra-indicações ao uso da metformina.<sup>35,37</sup>

A metformina não carece de metabolização hepática, sendo excretada, exclusivamente, por via renal através de filtração glomerular e secreção tubular via OCT2 (transportador catiónico orgânico renal-2) e MATE-1-2K (*multidrug and toxin extruders*),<sup>38</sup> que determina interações farmacológicas com alguns antirretrovirais (Tabela 2), como o dolutegravir (DTG), que aumenta a concentração plasmática de metformina através da inibição da secreção tubular de metformina via OCT2. A sua utilização num doente, conjuntamente com metformina, não está contraindicada, carecendo apenas de monitorização glicémica estreita, podendo ser necessária uma redução da dose de metformina.<sup>38,39</sup> Relativamente ao elvitegravir (EVG) e ao cobicistato (COBI), é improvável que estes fármacos aumentem os níveis séricos de metformina de forma clinicamente significativa. Porém, o COBI inibe reversivelmente a via MATE-1, podendo verificar-se aumento das concentrações séricas de metformina quando coadministrado com o Stribild® (elvitegravir/cobicistato/tenofovir/emtricitabina).<sup>38,40</sup>

#### TIAZOLIDINEDIONAS [PIOGLITAZONA]

As tiazolidinedionas são fármacos sensibilizadores da ação da insulina, que reduzem a IR a nível hepático, muscular e do tecido adiposo, através da ativação dos recetores PPAR  $\gamma$  encontrados nesses tecidos, com repercussões no metabolismo glicídico e lipídico. A pioglitazona é a única tiazolidinediona disponível atualmente em Portugal.<sup>41</sup> Apresenta um mecanismo de ação que lhe permite ser o antidiabético de escolha nos doentes com VIH e lipodistrofia, pela possibilidade de aumentar a gordura subcutânea.<sup>42</sup> No entanto, foram demonstrados resultados controversos, verificando-se redução das transaminases, mas sem qualquer efeito no aumento de massa gorda e, portanto, com recuperação da lipoatrofia periférica.<sup>5,43</sup>

Efeitos adversos como a osteoporose,<sup>44</sup> hematúria, o risco de neoplasia maligna da bexiga<sup>45</sup> que recentemente tem vindo a ser questionado<sup>46-48</sup> e de retenção hídrica com insuficiência cardíaca congestiva têm levado à evicção deste ADO. A pioglitazona pode causar aumento de peso e é contraindicada nos doentes com doença hepática, pelo risco potencial de hepatotoxicidade.<sup>5,21,41</sup>

A sua metabolização é hepática, essencialmente através do citocromo P450 (CYP) 2C8 e em menor escala pelo CYP 3A4 e 1A1, determinando também algumas interações farmacológicas com a TAR (Tabela 2).<sup>38,41</sup> Os IP podem induzir um aumento das concentrações plasmáticas de pioglitazona, assim como o EVG e o COBI, estes últimos pela inibição do CYP 3A4. Em contrapartida, os INNTR, com exceção da rilpivirina (RPV), podem reduzir os níveis de pioglitazona.<sup>38,49,50</sup>

#### SULFONILUREIAS [GLICLAZIDA, GLIBENCLAMIDA, GLIMEPIRIDA, GLIPIZIDA]

As sulfonilureias exercem os seus efeitos hipoglicemiantes através da estimulação da secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Têm vantagens como a redução de 1% da HbA1c, porém, a curto-médio prazo, assiste-se a uma deterioração das células  $\beta$ , com progressão para o seu esgotamento funcional.<sup>51</sup> Vários estudos demonstraram uma associação entre as sulfonilureias, so-

bretudo as de primeira e segunda geração, e o aumento de risco e morte cardiovascular.<sup>52,53</sup> Estes ADO resultam, muitas vezes, em aumento ponderal, sendo o seu principal efeito secundário a hipoglicemia,<sup>51</sup> devido ao seu mecanismo de ação, contudo verifica-se em menor grau com a gliclazida, sendo esta a sulfonilureia mais segura.

São metabolizadas pelo fígado, através do CYP 2C9 e 2C19, pelo que se deve ter atenção quando são usadas concomitantemente com o EVG e com alguns IP, como o nelfinavir (NFV) e o ritonavir (RTV), uma vez que estes diminuem as concentrações plasmáticas das sulfonilureias, através da indução do CYP 2C9. Da mesma forma, estes antidiabéticos devem ser usados com precaução se a TAR do doente incluir etravirina (ETV) ou efavirenze (EFV), pelo aumento da concentração das sulfonilureias, através da inibição da via CYP 2C9 (Tabela 2).<sup>38</sup> A doença hepática é, deste modo, uma contra-indicação relativa à utilização das sulfonilureias.

#### GLINIDAS [NATEGLINIDA]

Tal como as sulfonilureias, as glinidas induzem a secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, contudo ligam-se a um recetor diferente das sulfonilureias. A nateglinida pertence a esta classe, sendo um fármaco seguro e com rápido efeito de ação, no entanto, apresenta uma semi-vida mais curta do que a das sulfonilureias, devendo, assim, ser administrada mais frequentemente. À semelhança das sulfonilureias, a nateglinida apresenta risco de aumento ponderal, mas a hipoglicemia é menos frequente.

O seu metabolismo é hepático, essencialmente através do CYP 2C9 (70%) e, em menor escala, pela via CYP 3A4. Os IP, o EVG e o COBI podem diminuir/aumentar as concentrações de nateglinida pela ativação da via 2C9/inibição da via 3A4, enquanto que a ETV e o EFV o fazem pela inibição da via 2C9/ativação da via 3A4 (Tabela 2).<sup>38,49,50</sup>

#### INIBIDOR DA $\alpha$ -GLICOSIDASE [ACARBOSE]

A acarbose é um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase que reduz a hiperglicemia pós-prandial. É um ADO com eficácia limitada que deve ser administrado no início das refeições (a sua eficácia diminui se tomado após as refeições). Deve ser iniciado em dose mais baixas, com aumento gradual, de forma a evitar os efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia e dor abdominal).<sup>38,54</sup>

É metabolizada no trato gastrointestinal (< 2% atinge a circulação sistémica) não estando descritas interações conhecidas com a terapêutica antirretroviral.<sup>38</sup>

#### INCRETINAS

Após a ingestão de alimentos, é secretada uma hormona incretina pelas células L-neuroendócrinas do íleo distal e do cólon, o *glucagon like peptide-1* (GLP-1), que estimula a secreção de insulina (glicose-dependente) pelas células  $\beta$  do pâncreas e suprime a produção de glicagina pós-prandial. O GLP-1 inibe o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e a ingestão de alimentos, particularidades que permitem um melhor controlo glicémico.<sup>55-57</sup>

Estão disponíveis duas classes terapêuticas que influenciam o GLP-1: análogos do recetor do GLP-1 e os inibidores da protease polipeptídica-4 (DPP-4).<sup>55,57</sup> Os análogos do GLP-1 apresentam efeitos semelhantes ao GLP-1 endógeno, porém a sua semi-vida é mais prolongada,<sup>55</sup> enquanto que os inibidores da DPP-4 bloqueiam a enzima DPP4 que degrada o GLP-1, reduzindo, deste

modo, os níveis de glicemia através do prolongamento do efeito das hormonas incretinas.<sup>56,57</sup>

#### ANÁLOGOS DO GLP-1 [EXENATIDO, LIRAGLUTIDO]

Os análogos do GLP-1 atualmente disponíveis são o exenatido e o liraglutido. São fármacos administrados por via subcutânea que reduzem a glicemia em jejum e pós-prandial<sup>58</sup> e cerca de 1-2% da HbA1c,<sup>55</sup> com a vantagem de não induzir hipoglicemias e preservar a função e estrutura das células  $\beta$  do pâncreas. Adicionalmente, os análogos do GLP-1 proporcionam uma perda ponderal<sup>55</sup> de cerca de 2-5 kg, com melhoria da distribuição da gordura corporal e do risco cardiovascular, de modo que poderá ser uma ferramenta útil no tratamento da DM tipo 2 associada à infeção VIH, a qual é caracterizada por uma obesidade central, lipodistrofia e IR.<sup>58,59</sup>

O custo dos agonistas do recetor da GLP-1 é ainda elevado e os efeitos secundários mais frequentemente associados são náuseas, que acabam por diminuir ao longo do tempo, vômitos e diarreia.<sup>55</sup> Além disso, estão descritos casos de pancreatite associados à terapêutica com exenatido. Encontram-se ainda a decorrer estudos de *outcome* cardiovascular de longa duração para este fármaco.<sup>60</sup>

O exenatido apresenta um metabolismo mínimo e o liraglutido não é metabolizado via CYP, mas por endopeptidases endógenas, pelo que não estão descritas interações farmacocinéticas destes antidiabéticos com a TAR.<sup>38</sup> Apenas de realçar que o liraglutido pode prolongar o intervalo PR, pelo que deve ser administrado com precaução se associado a antirretrovirais que também aumentem este intervalo, como os IP e a RPV. O liraglutido é contraindicado nos doentes com história familiar de carcinoma medular da tiróide e nos doentes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2.<sup>61</sup>

Os análogos do GLP-1 são uma opção nos doentes sob monoterapia com metformina que não atingiram o controlo glicémico, nos casos de contraindicação à metformina ou em associação com outros antidiabéticos orais, como as sulfonilureias e as tiazolidinedionas, ou mesmo com insulina.<sup>17</sup>

#### INIBIDORES DA DPP-4 [VILDAGLIPTINA, SITAGLIPTINA, SAXAGLIPTINA, LINAGLIPTINA, ALOGLIPTINA]

Os inibidores da DPP-4 apresentam algumas vantagens comparativamente aos análogos do GLP-1, como a administração por via oral, o seu menor custo e menores efeitos gastrointestinais, porém com reduções ligeiramente inferiores na HbA1c (0,5-1,0%).<sup>55,62</sup> No caso de disfunção renal deve ser efetuado o ajuste de dose dos inibidores da DPP-4 eliminados por via renal (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina e alogliptina), consoante a *clearance* da creatinina. Já a linagliptina tem a particularidade de não necessitar de ajuste de dose, quer nos doentes com disfunção renal, quer naqueles que apresentam disfunção hepática.<sup>63-65</sup>

Além do seu efeito no metabolismo glicídico, as DPP-4 (também conhecidas por complexo proteico-2 adenosina desaminase ou antigénio de ativação de células T CD26)<sup>57,62</sup> estão implicadas na regulação de funções que podem afetar particularmente os doentes com infeção VIH.<sup>56</sup> O antigénio CD26 é uma glicoproteína de superfície celular com atividade enzimática DPP-4 no seu domínio extracelular, que se encontra presente em vários tipos de células,<sup>57</sup> incluindo as células T e as células epiteliais do fígado, rim e intestino. O complexo CD26/DPP-4 está envolvido na estimulação das células T, na transdução de sinal e na interação entre

células apresentadoras de antigénios e células T CD4<sup>+</sup>.<sup>56,62</sup>

A inibição da atividade das DPP-4 pelos ADO no tratamento da DM, resultam na supressão da proliferação das células T *in vitro* e na diminuição da produção de anticorpos *in vitro*.<sup>56</sup> Apesar desta classe de fármacos ainda não estar amplamente estudada nos doentes com infeção VIH, está descrito um risco teórico de imunodeficiência e exacerbação de infeções com o uso destes antidiabéticos orais.<sup>5</sup> Neste sentido desenvolveram-se estudos, dos quais se destaca um com 20 doentes não diabéticos com infeção VIH sob TAR, com carga viral indetectável, e terapêutica com sitagliptina ou placebo. Embora as gliptinas apresentem alvos moleculares nas células do sistema imunitário, não se observaram decréscimos na contagem de células T CD4<sup>+</sup> e a carga viral permaneceu indetectável. Além disso, a sitagliptina não aumentou os níveis de TNFR2, um marcador de ativação do sistema imunitário que tem sido associado à inflamação e à IR no doente com infeção VIH. Apesar de se tratar de um estudo pequeno, concluiu-se que a sitagliptina pode ser administrada com segurança dos doentes com infeção VIH sob TAR com IP e/ou INTR.<sup>56</sup>

De notar que a saxagliptina é intensamente metabolizada pelo fígado via CYP 3A4/5, comparativamente à sitagliptina e linagliptina, pelo que deve ser usada com especial precaução, com redução de 50% da dose, quando coadministrada com inibidores do CYP 3A4/5, como o RTV, indinavir (IDV), saquinavir (SQV) e atazanavir (ATV).<sup>38,63</sup> O aumento da concentração sérica de sitagliptina, linagliptina ou saxagliptina que pode ocorrer com os IP, com o EVG e com o COBI, ou a diminuição dos seus níveis com os INNTR parece ser pouco significativo devido à grande janela de segurança que estes fármacos apresentam. Além do CYP 3A4/5, a sitagliptina é também metabolizada pelo CYP 2C8. A vildagliptina não interage com a TAR uma vez que não é metabolizada via CYP (Tabela 2).<sup>38</sup>

#### GLIFLOZINAS [DAPAGLIPTINA]

Relativamente a esta classe de fármacos, em Portugal, apenas temos disponível a dapagliflozina. As gliflozinas são inibidores do cotransportador-2 sódio glicose (SGLT2) e, deste modo, bloqueiam a reabsorção de glicose a nível do túbulo proximal renal, por um mecanismo insulino-independente, com consequente excreção de glicose.<sup>66</sup> As vantagens observadas com as gliflozinas incluem a perda ponderal de aproximadamente 2 kg e a redução da pressão arterial, na ausência de hipoglicemias. Porém, há que realçar o impacto da glicosúria que pode predispor a infeções bacterianas ou fúngicas do trato urinário, efeitos adversos mais frequentes com este tipo de fármacos (incidência  $\geq$  5%). Mais recentemente, Johnsson *et al* concluiu que o risco de infeções genitais fúngicas (vulvovaginite e balanite candidiásica) é superior ao risco de infeções do trato urinário, sendo independente da dose. No entanto, estes eventos são geralmente ligeiros a moderados, clinicamente controláveis e facilmente tratáveis, sendo rara a necessidade de interrupção do tratamento.<sup>67</sup>

As gliflozinas não devem ser administradas nos doentes com disfunção renal moderada, com *clearance* da creatinina inferior a 60 mL/min, pela perda de eficácia do fármaco, e são contraindicados conjuntamente com os diuréticos de ansa, dado o risco de hipovolémia, pelo facto da excreção de glicose se acompanhar sempre da excreção de água.<sup>68</sup> Ainda que os estudos sejam escassos, não são conhecidas, até à data, interações medicamentosas com a TAR.

## INSULINA

A insulina é o fármaco de eleição na terapêutica da DM do doente com infeção VIH.<sup>5</sup> Apresenta um efeito anabólico, conhecido por reduzir os marcadores inflamatórios (e.g. TNF $\alpha$ ). Não apresenta interações farmacológicas, sendo segura nos doentes com infeção VIH sob qualquer TAR e não reduz o apetite, nem condiciona efeitos adversos gastrointestinais. Além disso, não é contraindicada na disfunção renal e/ou hepática, assim como não aumenta o risco de doença cardiovascular.<sup>5,20</sup> A hipoglicemia é o único efeito adverso considerável.

## Conclusão

A gestão do doente com infeção VIH apresenta atualmente maior complexidade decorrente do envelhecimento desta população e da maior prevalência de comorbilidades, nomeadamente patologia cardiovascular, renal e metabólica, assim como pela existência de novas classes farmacológicas para o tratamento da DM, algumas ainda pouco estudadas nesta população.

O perfil metabólico dos antirretrovirais mais recentes melhorou consideravelmente, sendo residual, nos países desenvolvidos, a utilização de fármacos com impacto deletério sobre o metabolismo da glicose (e.g. d4T, ZDV e IP de primeira geração).

A DM representa, contudo, uma importante comorbilidade nesta população, com particularidades relevantes que importa conhecer, quer no diagnóstico (HbA1c com sensibilidade reduzida) e abordagem da DM, quer no tratamento farmacológico, nomeadamente a associação com os novos antirretrovirais, como a RPV e o DTG, bem como todos aqueles que se associam ao COBI.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

- UNAIDS. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2015. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Geneva:UNAIDS; 2015.
- Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012;9:206-17.
- Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberloff M, Goetz MB, et al. HIV Infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009;23:1227-34.
- Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:657-65.
- Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3:1-2.
- Stein JH. Cardiovascular risks of antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2007;356:1773-5.
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS.* 2001;15:1389-98.
- Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, et al. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom.* 2010;13:197-203.
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012;26:303-14.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care.* 2008;31:1224-9.
- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:130-9.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 2015;353:2093-9.
- Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2002;51:1143-7.
- Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes.* 2002;51:3163-9.
- Tong Q, Sankale J, Hadigan CM, Tan G, Rosenberg ES, Kanki PJ, et al. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1559-64.
- Bastard J-P, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet.* 2002;359:1026-31.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S9-S11.
- Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A1c as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:197-201.
- Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus: Norma 002/2011. Lisboa: DGS; 2011. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- Kalra S, Agrawal N. Diabetes and HIV: current understanding and future perspectives. *Curr Diab Rep.* 2013;13:419-27.
- Spollett GR. Hyperglycemia in HIV / AIDS. *Diabetes Spectr.* 2006;19:163-6.
- Diop M-E, Bastard J-P, Meunier N, Thévenet S, Maachi M, Capeau J, et al. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22:1242-7.
- Direção Geral da Saúde. Prescrição e determinação da hemoglobina glicada A1c: Norma 033/2011. Lisboa: DGS; 2011. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2011.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes.* 2009;1:9-17.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1c underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care.* 2009;32:1591-3.
- Glesby MJ, Hoover DR, Shi Q, Danoff A, Howard A, Tien P, et al. Glycated hemoglobin in diabetic women with and without HIV infection: data from the Women's Interagency HIV Study. *Antivir Ther.* 2010;15:571-7.
- Slama L, Palella Jr FJ, Abraham AG, Li X, Vigouroux C, Pialoux G, et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:3360-7.
- Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2014:K9-K15. [consultado Maio 20106] Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year

- follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
31. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med.* 1997;157:181-8.
  32. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
  33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
  34. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:221-8.
  35. Glucophage (metformin) Full Prescribing Information. Bristol Myers Squibb; 2009. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_glucofage\\_xr.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucofage_xr.pdf).
  36. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med.* 2007;8:420-6.
  37. Inzucchi SE. Metformin and Heart Failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2585-7.
  38. Cornish B, Tseng A. Actual and predicted pharmacokinetic interactions between antihyperglycemic agents and antiretrovirals actual and predicted pharmacokinetic interactions between antihyperglycemic agents and antiretrovirals. 2014[consultado Maio 2016] Disponível em: <http://www.hivclinic.ca>.
  39. Tivicay (dolutegravir) Full Prescribing Information. GlaxoSmithKline; 2014. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://http://www.viivhealthcare.com/media/58599/us\\_tivicay.pdf](http://http://www.viivhealthcare.com/media/58599/us_tivicay.pdf).
  40. HIV Drug Interactions. Disponivel em: <http://www.hiv-druginteractions.org>.
  41. Actos (pioglitazone) Full Prescribing Information. Takeda Pharmaceuticals America; 1999. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021073s043s0441bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s0441bl.pdf).
  42. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:257-75.
  43. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;363:429-38.
  44. Schwartz A V, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3349-54.
  45. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care.* 2011;34:1369-71.
  46. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA.* 2015;314:265-77.
  47. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia.* 2015;58:493-504.
  48. Kazuhiro Araki KK. Does pioglitazone increase the risk of bladder cancer in Japanese diabetic patients? *Med Surg Urol.* 2014;04:10-2.
  49. VITEKTA (elvitegravir) Full Prescription Information. 2012. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/203093s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/203093s0001bl.pdf).
  50. TYBOST (cobicistat) Full Prescription Information. Gilead; 2012. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost\\_pi.pdf?la=en](http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/tybost/tybost_pi.pdf?la=en).
  51. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:737-54.
  52. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;174:185-6.
  53. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013:938-53.
  54. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
  55. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
  56. Goodwin SR, Reeds DN, Royal M, Struthers H, Laciny E, Yarasheski KE. Dipeptidyl peptidase IV inhibition does not adversely affect immune or virological status in HIV infected men and women: A pilot safety study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:743-51.
  57. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.* 2012;33:187-215.
  58. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginian RM, Heine RJ, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care.* 2010;33:1734-7.
  59. Oriot P, Hermans MP, Selvais P, Buyschaert M, Tribonniere X. Exenatide improves weight loss insulin sensitivity and beta-cell function following administration to a type 2 diabetic HIV patient on antiretroviral therapy. *Ann Endocrinol.* 2011;72:244-6.
  60. Byetta Safety Update for Healthcare Professionals. [consultado Maio 2016] Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190406.htm>.
  61. Victoza (liraglutide) Full Prescription Information. Novo Nordisk; 2010. [consultado Maio 2016] Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/0223411bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0223411bl.pdf).
  62. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, Green K, Abuaysheh S, Chaudhuri A, et al. Sitagliptin Exerts an Antiinflammatory Action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3333-41.
  63. Onglyza (saxagliptin) Full Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals; 2009. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/0223501bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0223501bl.pdf).
  64. Galvus (vildagliptin) Full Prescription Information. Novartis; 2010. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.novartis.com.au/PI\\_PDF/gal.pdf](http://www.novartis.com.au/PI_PDF/gal.pdf).
  65. Januvia (sitagliptin) Full Prescription Information. Merck Sharp & Dohme; 2006. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/j/januvia/januvia\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf).
  66. Taylor SR, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2013;33:984-99.
  67. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications.* 2013;27:479-84.
  68. FORXIGA (dapagliflozin) Full Prescription Information.; 2014. [consultado Maio 2016] Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202293s0031bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s0031bl.pdf).