

**Abordar os resultados cardiorrenais na DRC e na DT2:
Quais são as principais considerações para a prática diária?**

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e a touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*



Uma conversa entre:



Dra. Eden Miller
Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, EUA



Prof. Peter Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen
Herlev, Dinamarca

Qual é a relação entre a DT2 e a DRC, e quais são os fatores fisiopatológicos impulsionadores por trás da evolução da DRC?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, EUA



A epidemiologia da DRC/DT2



40% dos doentes com DT2 desenvolvem DRC¹



A DT2 com DRC pode encurtar a expectativa de vida dos doentes em **16 anos**, em relação aos que não têm nenhuma das doenças²



Os doentes com DRC/DT2 apresentam **um risco 2 vezes maior** de desenvolver insuficiência cardíaca e são **3 vezes mais propensos** a morrer de causas relacionadas com o CV do que os doentes com DT2 isoladamente^{3,4}

A diabetes agrava a evolução da DRC⁵

	Fase 3a	Fase 3b	Fase 4	Fase 5
Tempo mediano na fase da DRC (anos)	7,9	5,0	4,2	0,8
	↓ -1,8	↓ -1,4		↓ -0,1
Tempo mediano na fase da DRC com diabetes mal controlada (anos)	6,1	3,6	–	0,7

CV, cardiovascular; DRC, doença renal crónica; DT2, diabetes de tipo 2.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45; 2. Wen CP, et al. *Kidney Int.* 2017;92:388–96; 3. Birkeland K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607-18;

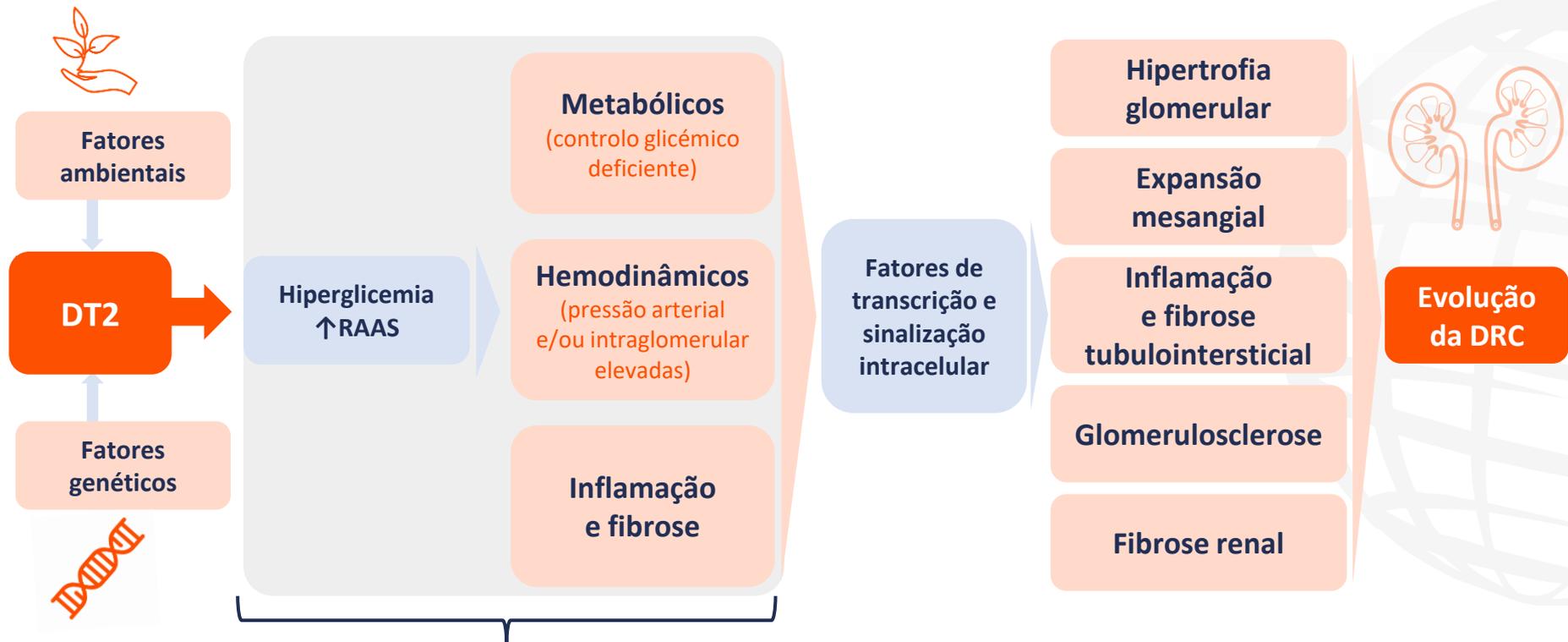
4. Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–8; 5. Ku E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:693–701.

A associação entre DT2, DRC e DCV

Fatores de risco	Diabetes de tipo 2	Doença renal crónica
	Neuropatia autonómica	◆
Formação de produtos finais de glicolisação	◆	
Hiperglicemia	◆	
Anemia		◆
Doenças do metabolismo do cálcio e do fosfato		◆
Desequilíbrios hormonais		◆
Sobreatividade de RAAS e SNS		◆
Toxinas urémicas		◆
Sobrecarga de volume		◆
Dislipidemia aterogénica	◆	◆
Inflamação crónica	◆	◆
Disfunção endotelial	◆	◆
Hipercoagulabilidade	◆	◆
Hipertensão	◆	◆
Stress oxidativo	◆	◆

Principais mecanismos de DCV

Fatores fisiopatológicos impulsionadores da evolução da DRC na DT2^{1,2}

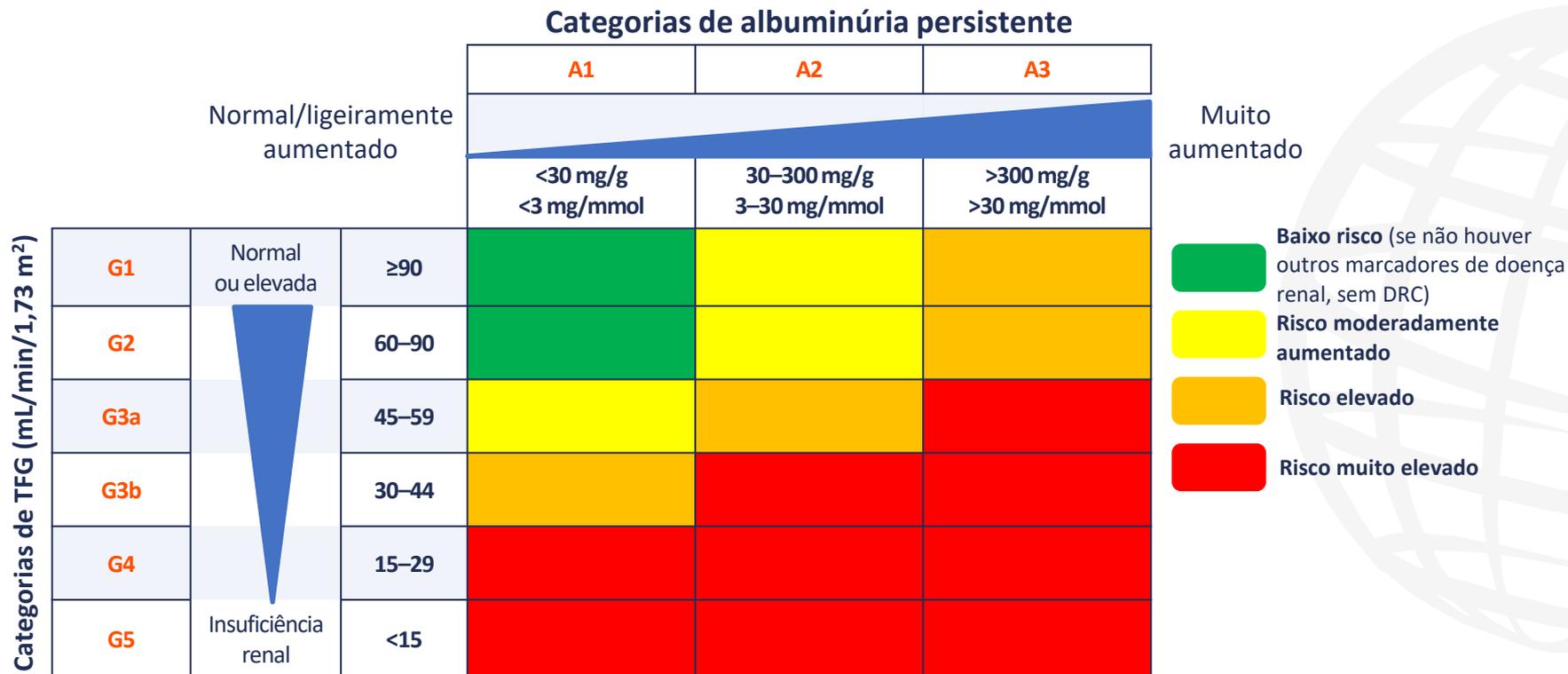


Fatores fisiopatológicos impulsionadores da evolução da DRC

DRC, doença renal crônica; DT2, diabetes de tipo 2; RAAS, sistema renina–angiotensina–aldosterona.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol.* 2014;592:3997–4012.

Prognóstico da DRC por categorias de TFG e albuminúria



DRC, doença renal crónica; TFG, taxa de filtração glomerular.

Adaptado de: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98:S1–S115, com permissão de KDIGO.

Quais são os riscos cardiorenais associados à DRC e à DT2 e como podem ser tratados?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, EUA



Resultados cardiorrenais na DT2/DRC^{1,2}

Cardiovascular

Insuficiência cardíaca

Enfarte do miocárdio

Doença arterial periférica

Acidente vascular cerebral

Morte cardiovascular

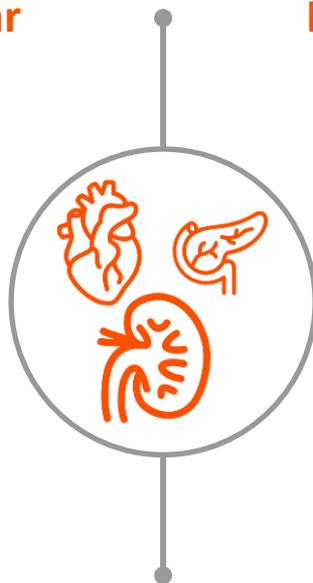
Rim

Albuminúria

ESKD

Terapia de substituição renal

Morte renal



Diminuição progressiva da TFG

Aumento da mortalidade cardiorrenais

Terapias aprovadas com evidência de redução dos resultados cardiorrenais na DRC/DT2 (1/2)

SGLT2i

	CANVAS ¹	CREDESCENCE ²	DAPA-CKD ³	DECLARE-TIMI 58 ⁴	EMPA-REG ⁵
Tratamento	Canagliflozina vs. PBO	Canagliflozina vs. PBO	Dapagliflozina vs. PBO	Dapagliflozina vs. PBO	Empagliflozina vs. PBO
Número de participantes	10 142	4401	4304 [§]	17 160	7020
Tempo mediano de observação (anos)	3,6*	2,6	2,4	4,2	3,1
Critérios de TFGe (mL/min/1,73 m²)	≥30	30–90	25–75	CrCl ≥60 mL/min 45% doentes tinham TFGe 60–90	≥30
Principais resultados cardiovasculares compostos	↓ Risco de MACE [†] (RR: 0,86, p=0,02 [‡])	↓ Risco de morte CV ou HHF (RR: 0,69, p<0,001)	↓ Risco de morte CV ou HHF (RR: 0,71, p=0,009)	Risco de MACE, Alteração NS (RR: 0,93, p=0,17 [‡]) ↓ Risco de HHF ou morte CV (RR: 0,83, p=0,005 [‡])	↓ Risco de MACE [†] (RR: 0,86, p=0,04 [‡])
Principais resultados renais compostos	↓ Risco de diminuição sustentada de 40% da TFGe, TSR ou morte renal (RR: 0,60, IC de 95%: 0,47–0,77)	↓ Risco de ESKD, duplicação de SCR ou morte renal (RR: 0,66, p<0,001)	↓ Risco de diminuição sustentada ≥50% da TFGe, ESKD ou morte renal (RR: 0,56, p<0,001)	↓ Risco de diminuição sustentada ≥40% da TFGe, nova ESKD ou morte renal (RR: 0,76, IC de 95%: 0,67–0,87)	—

* Média; † morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; ‡ para superioridade; § com ou sem diabetes de tipo 2; || morte CV, EM ou acidente vascular cerebral isquêmico. CrCl, depuração de creatinina; CV, cardiovascular; DRC, doença renal crônica; DT2, diabetes de tipo 2; EM, enfarte do miocárdio; ESKD, doença renal em fase terminal; HHF, hospitalização por insuficiência cardíaca; IC, intervalo de confiança; MACE, grande evento cardiovascular adverso; NS, não significativo; PBO, placebo; RR, razão de risco; SCR, creatinina sérica; SGLT2i, inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; TSR, terapia de substituição renal.

1. Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57; 2. Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306; 3. Hiddo JL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46; 4. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57; 5. Zinman B, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.

Terapias aprovadas com evidência de redução dos resultados cardiorrenais na DRC/DT2 (2/2)

SGLT2i

Antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide

GLP-1 RA

VERTIS CV¹

FIDELITY²

REWIND³

LEADER⁴

SUSTAIN-6⁵

Tratamento	Ertugliflozina vs. PBO	Finerenona vs. PBO	Dulaglutida vs. PBO	Liraglutida vs. PBO	Semaglutida SC vs. PBO
Número de participantes	8246	13 026	9901	9340	3297
Tempo mediano de observação (anos)	3,5*	3,0	5,4	3,8	2,1
Critérios de TFGe (mL/min/1,73 m ²)	≥30	≥25	≥15	≥30	—
Principais resultados cardiovasculares compostos	↔ Risco de MACE [†] (RR: 0,97, p<0,001 [‡]) ↓ Risco de morte CV, HHF (RR: 0,88, p=0,11 [§])	↓ Risco de MACE [¶] (RR: 0,86, p=0,0018)	↓ Risco de MACE [†] (RR: 0,88, p=0,026 [§])	↓ Risco de MACE [†] (RR: 0,87, p=0,01 [§])	↓ Risco de MACE [†] (RR: 0,74, p=0,02 [§])
Principais resultados renais compostos	↓ Risco de morte renal, TSR ou duplicação de SCr (RR: 0,81, IC de 95%: 0,63–1,04)	↓ Risco de IR, diminuição sustentada ≥57% da TFGe ou morte renal (RR: 0,77, p=0,0002)	↓ Risco de nova macroalbuminúria [¶] , diminuição sustentada ≥30% da TFGe ou TSR (RR: 0,85, p=0,0004)	↓ Risco de nova macroalbuminúria [¶] , duplicação de SCr, TFGe ≤45, TSR ou morte renal (RR: 0,78, p=0,003)	↓ Risco de macroalbuminúria [¶] , duplicação de SCr ou TSR (RR: 0,64, p=0,005)

* Média; [†] morte CV, EM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; [‡] para não inferioridade; [§] para superioridade; [¶] morte CV, EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou HHF; [¶] aumento grave da albuminúria.

CV, cardiovascular; DRC, doença renal crônica; DT2, diabetes de tipo 2; GLP-1 RA, agonista do receptor do peptídeo semelhante a glucagon-1; HHF, hospitalização por insuficiência cardíaca; IC, intervalo de confiança; IR, insuficiência renal; MACE, evento cardiovascular adverso grave; PBO, placebo; RR, razão de risco; SC, subcutânea; SCr, creatinina sérica; SGLT2i, inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; TSR, terapia de substituição renal.

1. Cannon CP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35; 2. Agarwal R, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:474–84; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet.* 2019;394:121–30;

4. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22; 5. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.

Destaques da EASD e ESC 2022 (1/2)

CANVAS

- Os níveis mais elevados de IL-6 estão associados a um aumento do risco de resultados adversos CV em doentes com DT2 e risco CV elevado ($p < 0,01$); a associação é mais forte quando a TFGe é < 60 ¹

CANVAS e CREDENCE

- A canagliflozina reduziu o risco de MACE,* HHF, morte CV e ESKD, independentemente do controlo dos fatores de risco²
- A canagliflozina demonstra benefícios precoces (após 6 meses de tratamento) e foi associada a uma redução do risco de resultados CV e renais e a mortalidade por todas as causas³

DECLARE-TIMI 58 e DAPA-CKD

- A dapagliflozina reduziu consistentemente o risco de HHF/DCV e de eventos renais, independentemente dos valores basais de TFGe e UACR⁴
- Grandes reduções do risco absoluto em doentes com TFGe mais baixa e UACR mais elevada⁴

EMPA-REG

- A empagliflozina teve probabilidades 30% mais baixas de agravamento e probabilidades $> 50\%$ mais elevadas de melhoria nos grupos de risco de DRC da KDIGO⁵

* Morte por causas CV, EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal.

CV, cardiovascular; DCV, doença CV; DRC, doença renal crónica; DT2, diabetes de tipo 2; EASD, Associação Europeia para o Estudo da Diabetes; EM, enfarte do miocárdio;

ESC, Sociedade Europeia de Cardiologia; ESKD, doença renal em fase terminal; HHF, hospitalização por insuficiência cardíaca; IL-6, interleucina 6; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; MACE, grande evento cardiovascular adverso; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; UACR, proporção de albumina para creatinina na urina.

1. Koshino A, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 553; 2. Seufert J, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 551; 3. Ang G, et al. Apresentado em: ESC 2022, Barcelona. 26 a 29 de agosto de 2022. Science box 3; 4. Moura F, et al. Apresentado em: ESC 2022, Barcelona. 26 a 29 de agosto de 2022. Science box 3; 5. Inzucchi SE, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 88.

Destaques da EASD e ESC 2022 (2/2)

FIDELITY

- Efeito da finerenona nos resultados CV compostos e nos resultados renais não modificados pela proporção cintura:anca¹
- As reduções do risco cardiorenais com finerenona são independentes da HbA_{1c} da BL, da variabilidade da HbA_{1c} ou da duração da diabetes²
- Os benefícios da finerenona nos resultados CV compostos e nos resultados renais são consistentes, independentemente da utilização de GLP-1 RA na BL, com maiores efeitos na redução da UACR com a utilização de GLP-1 RA³
- Em doentes com DT2, a DRC é um fator de risco CV modificável, mediado em parte pela sobreativação dos recetores mineralocorticoides⁴

REWIND

- Dulaglutida associada a 9% de redução do índice de aterosclerose em doentes com DT2 e DCV/risco CV elevado⁵

SUSTAIN-6 e PIONEER-6

- O efeito da semaglutida no MACE* é consistente com a HbA_{1c} da BL (p>0,05)⁶
- A semaglutida reduz o risco de MACE* nos subgrupos de TFGe e UACR⁷

VERTIS CV

- A eficácia da ertugliflozina na prevenção da primeira HHF é geralmente comparável em todo o espectro da fração de ejeção pré-ensaio⁸

* Morte por causas CV, EM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal.

BL, linha basal; CV, cardiovascular; DCV, doença CV; DRC, doença renal crónica; DT2, diabetes de tipo 2; EASD, Associação Europeia para o Estudo da Diabetes; EM, enfarte do miocárdio; ESC, Sociedade Europeia de Cardiologia; GLP-1 RA, agonista do recetor do peptídeo semelhante a glucagon-1; HbA_{1c}, hemoglobina glicosilada; HHF, hospitalização por insuficiência cardíaca; MACE, grande evento cardiovascular adverso; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; UACR, proporção de albumina para creatinina na urina.

1. Billings LK, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 618; 2. McGill JB, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 620; 3. Caramori ML, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 593; 4. Agarwal R, et al. Apresentado em: ESC 2022, em Barcelona, 26 a 29 de agosto de 2022. Station 4; 5. Ferrannini G, et al. Apresentado em: ESC 2022, Barcelona. 26 a 29 de agosto de 2022. Station 4; 6. Mellbin LG, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 594; 7. Rossing P, et al. Apresentado em: EASD, Estocolmo. 19 a 23 de setembro de 2022. Abstr. 45; 8. Pandey A, et al. Apresentado em: ESC 2022, Barcelona. 26 a 29 de agosto de 2022. Science box 2.

De que forma é que as diretrizes clínicas mais recentes para o tratamento de doentes com DRC e DT2 podem ser aplicadas na prática diária?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, EUA



Diretrizes clínicas mais recentes para o tratamento da DRC e da DT2

ADA 2022¹

ESC/EASD 2019²

KDIGO 2020³

Quando avaliar para DRC

Avaliar os doentes com DT2 anualmente

Avaliar os doentes com DT2 anualmente

Avaliar os doentes com DT2 anualmente

Testes de avaliação

TFGe e UACR

TFGe e UACR

TFGe e UACR

Diagnóstico

- TFGe* persistentemente <60
- UACR ≥ 30 mg/g em duas de três amostras no período de 3 a 6 meses

- TFGe* <60 e/ou proteinúria persistente, mantida >90 dias

- Uma das seguintes situações durante >3 meses:
- TFGe* <60
 - UACR ≥ 30 mg/g

Bloqueador RAAS, mais:

Recomendação de primeira linha

SGLT2i quando a TFGe* é ≥ 25 e a UACR é 300 mg/g

SGLT2i quando a TFGe* é de 30 a <90

Metformina e um SGLT2i quando a TFGe* é ≥ 30 (não iniciar um SGLT2i quando a TFGe* for <30)

Outras recomendações

Antagonista dos recetores mineralocorticoides não esteroides em quem:

- Não é possível usar um SGLT2i
- Tem maior risco de eventos CV e progressão da DRC

GLP-1 RA se TFGe* >30

GLP-1 RA em quem:

- Não atinge metas glicémicas individualizadas com metformina + SGLT2i
- Não é possível utilizar SGLT2i

* mL/min/1,73 m².

ADA, Associação Americana de Diabetes; CV, cardiovascular; DRC, doença renal crónica; DT2, diabetes de tipo 2; EASD, Associação Europeia para o Estudo da Diabetes; ESC, Sociedade Europeia de Cardiologia; GLP-1 RA, agonista do recetor do peptídeo semelhante a glucagon-1; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SGLT2i, inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; UACR, proporção de albumina para creatinina na urina.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S175–84; 2. Cosentino F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323;

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020;98(Suppl. 4):S1–115.