

Novas ferramentas com impacto no prognóstico da DRC – Orientações para a sua utilização segura na prática clínica

www.medscape.org/interview/ckd-prognosis-portuguese

Dr. Peter Rossing, DMSc: Olá, chamo-me Peter Rossing, sou Chefe de pesquisas de complicações no Steno Diabetes Center, em Copenhague, e Professor no Departamento de medicina clínica da universidade de Copenhague. Bem-vindos a este programa intitulado: Novas ferramentas com impacto no prognóstico da DRC – Orientações para a sua utilização segura na prática clínica. Aqui comigo, tenho o Professor Sami Hadjadj. Ele é um endocrinologista no Departamento de endocrinologia, diabetes e nutrição no Centro Hospitalar Universitário de Nantes, em França. Bem-vindo, Sami.

Dr. Samy Hadjadj: Obrigado, Peter.

Dr. Rossing: E o debate informal de hoje é baseado no conhecimento sobre a eficácia clínica e os benefícios sobre o prognóstico das novas opções de tratamento para a doença renal crônica (DRC). Vamos nos concentrar, especialmente, na utilização segura de antagonistas seletivos de receptores de mineralocorticoides (ARMs) não esteroides. E para melhor nos situarmos, a doença renal e a diabetes são dois grandes problemas no mundo, e a IDF, a Federação Internacional de Diabetes, avaliou que a prevalência global da diabetes é superior a 500 milhões de pessoas, e que num futuro próximo, por volta de 2045, serão 800 milhões de pessoas sofrendo de diabetes, e existindo mais pessoas com diabetes, isso significa que mais pessoas correm o risco de morrer por complicações de diabetes, e que a DRC relacionada com a diabetes, ou a doença renal diabética (DRD), também aumentará. Temos dados globais demonstrando que, no mundo, a doença renal e a diabetes afetam 50% [das pessoas] com diabetes. Em algumas regiões, a doença renal afeta cerca de 68% de pessoas, e portanto, a diabetes e a doença renal são condições prevalentes.

Além disso, sabemos também que a diabetes e a combinação de albuminúria elevada e TFG baixa, são fatores que contribuem para um risco elevado de mortalidade geral, como foi mostrado no estudo de NHANES. E também, causa um maior risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC), por exemplo, na medida em que a diminuição da TFG e o aumento da albuminúria aumenta o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. Portanto, diabetes e doença renal: grande problema. Com esta breve introdução, Sami, o que nos pode dizer? O que podemos fazer para realmente diminuir esta progressão de doença renal? Como a identificamos e como podemos pará-la?

Dr Hadjadj: Obrigado, Peter. Bem, penso que primeiro temos que identificar e depois tratar, e só para ilustrar isso, gostaria de ir para uma tabela que você já apresentou, a tabela KDIGO, com a qual estamos familiarizados. Então G é para a taxa de filtração glomerular, TFG, e A é para albuminúria ou para a relação albumina/creatinina (RAC). Então, veja que se você estiver na zona verde no canto superior esquerdo, e vermelho no canto inferior direito, você está passando de albuminúria alta, a albuminúria gravemente aumentada, você passa de TFG normal ou alta para TFG gravemente baixa. E com essa tabela KDIGO em mente, você, de forma segura e eficiente identifica quem deve ser cuidado e quem deve ser tratado com o tratamento certo. E isso é exatamente o que a ADA (American Diabetes Association) recomenda. Você deve avaliar anualmente a RAC urinária e a TGF estimada, e isso deve ser feito mais vezes se existir alguma anomalia.

A KDIGO também mencionou que devemos ter em consideração a terapia de estilo de vida e depois alguma terapia específica, incluindo inibidores SGLT2 e inibidores do SRAA. Contudo, mesmo se cuidarmos da glicemia, mesmo se cuidarmos da pressão arterial, constatamos que há necessidades não atendidas, e que a inflamação e a fibrose são biomarcadores novos ou conceituais importantes e condutores da DRC em DT2. E para ilustrar isso, e a importância do antagonismo de receptor de mineralocorticoide, temos que considerar que as doenças cardiorenais estão associadas com a hiperatividade do receptor de mineralocorticoide. E assim, bloqueando a hiperatividade desse receptor mineral podemos desacelerar a doença renal crônica. E se fizermos isso, podemos verificar que cuidaremos de 3 condutores diferentes. Podemos usar alguns medicamentos direcionados à hemodinâmica, com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina II (ARBs), bloqueio do sistema renina-

angiotensina-aldosterona (SRAA) ou tiazida ou outros agentes anti-hipertensivos, e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) com este efeito positivo na pressão arterial.

Depois temos que considerar o controle metabólico, e isso foi estabelecido há muito tempo, portanto temos que cuidar o controle metabólico com alguns agentes que têm benefícios específicos, como os inibidores do SGLT2, mas também agonistas dos receptores do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), metformina e outros agentes. Mas mesmo assim, ainda nos falta a inflamação e a fibrose, que podem ser abordados com os ARMs.

Dr. Rossing: Bem, obrigado por apresentar a necessidade de novas intervenções que poderiam bloquear a inflamação e a fibrose e o papel da finerenona que foi testado neste programa de fase 3. Poderia nos apresentar mais detalhes sobre a eficácia clínica de ARMs não esteroides, Sami?

Dr Hadjadj: Claro. E só para que saiba, existem dois medicamentos que são importantes nesse contexto: a finerenona que entraremos em detalhes daqui a pouco, e a esaxerenona, que está sendo desenvolvida e aprovada no tratamento da hipertensão essencial no Japão.

Então, se concordarem, posso continuar sobre a eficácia destes ARMs não esteroides, e é bem interessante compartilhar com vocês os detalhes de toda a metanálise dos dados do FIDELITY. Este programa FIDELITY é uma combinação dos resultados dos ensaios clínicos FIDELIO-DKD (vertente renal) e FIGARO-DKD (vertente cardiovascular). Em conjunto, são mais de 13.000 pacientes, randomizados, todos com DT2, com resultados-chave em resultados cardiovasculares compostos e em resultados renais compostos. Só para começar, o resultado da doença cardiovascular, avaliado pelo FIGARO-DKD, considerou pessoas G1 e G2 com níveis diferentes de albuminúria, enquanto os ensaios dos resultados renais, FIDELIO-DKD, se concentraram mais em pessoas com TFGe mais avançada e com excreção urinária alta de albumina. E, no geral, podemos ver que teremos uma grande variedade de pessoas consideradas, todas com excreção urinária de albumina aumentada, moderada ou gravemente, e estágios diferentes de TFGe.

Então para começar, o FIDELIO-DKD, este ensaio do resultado renal, conseguiu mostrar que a finerenona, conjuntamente com o bloqueio titulado do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), foi capaz de diminuir o número de pessoas que alcançaram o resultado de uma diminuição sustentada de, pelo menos, 40% da TFGe basal. E o que podemos ver na parte esquerda do slide é exatamente a mesma imagem que podemos ver no painel direito com uma diminuição sustentada de 40% ou mais da TFGe basal. Isso é uma diminuição em mais de 20%. Se agora formos para outros resultados concordantes, podemos ver que a mensagem é muito concordante para insuficiência renal ou para diminuição sustentada de mais de 75% na TFGe basal, que está 24% diminuída com a finerenona em comparação ao placebo.

Um rápido olhar no ensaio FIGARO-DKD, ensaio do resultado de doença cardiovascular, e aqui o resultado principal, ou o tempo para morte CV, infarto do miocárdio (IM) não fatal, AVC ou HIC não fatal, e o que podemos ver aqui é que a finerenona, por cima do bloqueio titulado de SRAA, pode diminuir o resultado primário em 13%. O que podemos ver também neste slide é que a redução foi direcionada principalmente por algo que é muito significativo para os pacientes, nomeadamente hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi significativamente diminuída em 29% com a finerenona em comparação ao placebo. Então, se colocarmos tudo isso na análise FIDELITY, temos mais de 13.000 pessoas, e o que podemos ver é que em conjunto esses ensaios renais e cardiovasculares, juntos, ajudam a diminuir o número de pessoas com esse resultado cardiovascular primário em 14%. E se pudermos ver o resultado renal, a duplicação da creatinina sérica, nomeadamente um aumento de 57% da TFGe, podemos ver que a finerenona diminuiu esse risco em 23%, com um número necessário para tratamento (NNT) de apenas 60 para a duração do ensaio de três anos.

Dr. Rossing: Obrigado, esses são dados realmente interessantes, e que bom ver que há benefícios cardiovasculares e renais consistentes, e que há também benefícios para HIC. Claro, quando observamos esses dados importantes, devemos considerar antes de tudo: como esses novos antagonistas do receptor do mineralocorticoide se comparam aos antigos, e como isso afeta a escolha do tratamento? E como se sabe, a espironolactona apresentaria efeitos colaterais sexuais, que não foram observados com a finerenona, e também o risco de hipercalemia tem sido menor em ensaios que compararam a espironolactona com a finerenona.

Ao investigarmos esses ensaios, observamos, em média, nos ensaios da finerenona, um aumento do potássio em menos de 0,2 mmol. Mas claro, não é apenas a média de aumento no potássio que precisamos observar. Precisamos também observar o número de casos de hipercalemia. E há mais hipercalemia se você for tratado com uma substância como a finerenona, 14% na análise FIDELITY apresentou hipercalemia com finerenona, mas isso também acontece sem a finerenona em 7%, refletindo que esse é um resultado comum na doença renal. E felizmente, não temos mortes devido a hipercalemia, e hipercalemia levando à descontinuação foi, na verdade, também muito rara, apenas 1,7% das pessoas tiveram que suspender o tratamento por causa da hipercalemia. Então a hipercalemia foi controlável e apenas temos que a monitorar, e para dar conselhos práticos sobre isso, podemos dizer, "Bem, para começar, você precisa ter níveis normais de potássio, e se você tiver uma TFG_e inferior a 60 ml/min/1,73 m², você começa com finerenona 10 mg, e se você tiver uma TFG_e superior a 60 ml/min/1,73 m², você começa na dose máxima de 20 miligramas." Depois monitoramos o potássio após um mês, e depois a cada quatro meses, e se os níveis de potássio forem inferiores a 4,8 mmol/l, pode-se aumentar de 10 mg para 20 mg, se foi assim que começou. Senão, só mantemos a dose, a menos que o potássio esteja acima de 5,5 mmol/l. Nesse caso, precisamos pausar a finerenona e tratar da hipercalemia, talvez com diuréticos ou dar conselhos dietéticos, e então quando o potássio estiver inferior a 5 mmol/l, podemos considerar recomeçar a finerenona. Poderíamos então tentar colocar a finerenona em perspectiva no algoritmo para o tratamento, Sami?

Dr Hadjadj: Certo, Peter. Creio que o programa FIDELITY nos proporciona o verdadeiro fundamento deste tratamento. Sem dúvidas, primeiramente, devemos utilizar o tratamento aprovado e útil, então o bloqueio do SRAA primeiro, e depois os inibidores de SGLT2, conforme lembrado por todas as recomendações atuais. Mas depois deveríamos ir direto ao objetivo e considerar o uso de ARMs não-esteroides como o terceiro pilar de terapia. E o importante aqui é que podemos usar isso, e se pudermos ter os três pilares, isso é ótimo. E se algum dos outros pilares, ou inibidores de SGLT2, por exemplo, ou o bloqueio do SRAA, por exemplo, não são bem tolerados, utilize apenas 2 deles, mas considere uma intervenção de multidirecional. E isso foi aprovado pela ADA, que recomendou essa abordagem este ano, e penso que é realmente o novo padrão de tratamento que devemos considerar aqui.

Dr. Rossing: Obrigado. Acho que esta é uma mensagem importante, e para resumir, podemos dizer: bem, em primeiro lugar, a doença renal e a diabetes são problemas prevalentes, e precisamos triar a doença renal na população com diabetes. Também precisamos considerar que a inflamação e a fibrose são mediadores importantes da progressão da doença renal crônica, e isso não é necessariamente tratado pelas terapias que usamos anteriormente, e a hiperatividade do receptor do mineralocorticoide induzirá essa inflamação e fibrose, e se pudermos bloquear a hiperatividade desse receptor, isso ajudaria, conforme acabou de demonstrar. A finerenona é um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide de primeira classe, indicado para a redução do risco do declínio da função renal, desenvolvimento de insuficiência renal e morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, assim como a hospitalização por insuficiência cardíaca, em que realmente observamos um benefício. Então, o potencial impacto na redução da hospitalização por insuficiência cardíaca, insuficiência renal, infarto não fatal e diálise a longo prazo pode ser substancial, que representam uma enorme carga social e nos cuidados de saúde, portanto nós realmente podemos ter um benefício se a introduzirmos. Obrigado Sami, por essa boa discussão e por nos apresentar esses dados de boa qualidade. Obrigado a todos por participarem desta atividade, e respondam às perguntas a seguir e preencham o formulário de avaliação.

Esta é uma transcrição literal e não foi editada.

Isenção de responsabilidade

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse <https://www.medscape.org/viewarticle/971588>

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em [medscape.org](https://www.medscape.org). Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC