

# Novas opções de tratamento para DRC no diabetes tipo 2 – avaliação dos resultados mais recentes dos estudos de referência

[www.medscape.org/interview/type-2-diabetes-portuguese](http://www.medscape.org/interview/type-2-diabetes-portuguese)

**Dr.ª Jolanta Malyszko:** Olá. Sou Jolanta Malyszko do Departamento de nefrologia, diálise e doenças internas da Universidade de Ciências Médicas de Varsóvia, Polônia. É um prazer dar as boas-vindas a vocês neste programa intitulado *Novas opções de tratamento para doença renal crônica no diabetes tipo 2: avaliação dos resultados mais recentes dos estudos de referência*. Juntando-se a mim hoje está Eugene Wright do Centro de educação em saúde da área de Charlotte, Carolina do Norte, Estados Unidos. Muito bem-vindo, Eugene. Este vai ser um programa de perguntas e respostas rápidas. É como nas nossas clínicas movimentadas. Temos apenas um ou dois minutos para responder às suas perguntas. Apertem os cintos e vamos começar. Para começar, Eugene, você poderia dar uma introdução de um minuto sobre a situação epidemiológica e o ônus humano e econômico da doença renal crônica (DRC) no diabetes tipo 2 (DT2)?

**Dr. Eugene Wright:** Certamente. Dos 34 milhões de estadunidenses com DT2, aproximadamente 40% têm DRC. O diabetes é a principal causa de insuficiência renal e a DRC associada ao DT2 aumenta o risco de eventos cardiovasculares de duas a três vezes. Estima-se que mais de um em cada sete adultos americanos tenha DRC. Trata-se de cerca de 37 milhões de pessoas. Em 2017, o tratamento de beneficiários do Medicare com doença renal crônica custou mais de 84 bilhões de dólares e o tratamento de pessoas com doença renal terminal (DRT) custou mais 36 bilhões de dólares. Em um estudo de adultos com DT2 em 466 clínicas de atendimento primário, não foi feito teste de proteinúria, razão albumina/creatinina urinária e filtração glomerular estimada (TFGe) em 51%, 53% e 15% dos pacientes, respectivamente, nos 15 meses anteriores. Mais da metade, aproximadamente 54%, apresentava DRC de estágio 1 a 5, mas os médicos identificaram apenas 12% desses pacientes como portadores de DRC.

**Dr.ª Malyszko:** Bom começo, Eugene. São números importantes. Mas continue aqui em foco, porque tenho outra pergunta para você. O que você está fazendo em termos de abordar os principais alvos da progressão da doença dentro do padrão de cuidados atual? Você tem dois minutos.

**Dr. Wright:** Bom, há três fatores importantes que podem contribuir para a progressão da doença renal crônica. Há os fatores hemodinâmicos, normalmente relacionados à pressão arterial elevada, os fatores metabólicos, relacionados à hemoglobina A1c (HbA1c) elevada, e fatores inflamatórios e fibróticos, que estão relacionados à superativação do receptor mineralocorticoide. Acredita-se que isso contribua para a fibrose e a inflamação. Sabendo disso, e levando em conta os dados anteriores de que a DRC geralmente não é reconhecida em pacientes com DT2, precisamos melhorar a comunicação entre as diferentes especialidades que atendem esses pacientes. Os padrões de cuidados para DRC e DT2 visam principalmente fatores metabólicos e hemodinâmicos. No entanto, esses fatores inflamatórios e fibróticos nos rins, que estão relacionados à superativação do receptor mineralocorticoide e contribuem para a inflamação e a fibrose, não são abordados. A inflamação e a fibrose são um possível alvo de tratamento para abordar o risco de DRC no DT2. Acredita-se que a inflamação e a fibrose estejam relacionadas à superativação do receptor mineralocorticoide.

Jolanta, vamos trocar. É a sua vez de ficar em foco. Continuando com este tópico, você poderia nos falar brevemente sobre as evidências que suportam a inflamação e a fibrose como fatores independentes na doença renal crônica na progressão do diabetes tipo 2?

**Dr.ª Malyszko:** Obrigada, Eugene. Como sabemos, tanto o DT2 quanto a DRC causam inflamação subclínica. O estudo de coorte de insuficiência renal crônica (CIRC) demonstrou que os biomarcadores inflamatórios estão associados a uma progressão mais rápida da DRC. É importante frisar que a progressão da DRC foi mais frequente nos pacientes com níveis plasmáticos mais altos de fibrinogênio e TNF-alfa. Além disso, se tivermos os níveis plasmáticos elevados de biomarcadores inflamatórios, eles estão associados a um maior declínio na TFGe ao longo do tempo. Por outro lado, sabemos que os biomarcadores de fibrose são regulados positivamente em pacientes com esse duplo problema, DRC e DT2, e estão correlacionados com a gravidade da albuminúria, como o TGF-beta.

**Dr. Wright:** Obrigado, Jolanta. Você foi ótima. Com base no que você disse, o que sabemos sobre a superativação do receptor mineralocorticoide (RM) que pode estar na base da inflamação e da fibrose? O bloqueio do RM seria um possível alvo de tratamento para retardar a progressão da DRC?

**Dr.ª Malyszko:** Como você disse, nas doenças cardiorrenais, a via do receptor mineralocorticoide se torna superativada por vários mecanismos, como aumento da expressão gênica ou NADPH oxidase, citocinas pró-inflamatórias e mediadores pró-fibróticos. Isso provoca inflamação e fibrose. Finalmente, ocorrem danos nos rins, que podem se manifestar como danos glomerulares, proteinúria, lesão tubular, redução do fluxo sanguíneo renal e danos vasculares, como remodelação vascular, disfunção endotelial e aumento da rigidez vascular. Gostaria de acrescentar que o endotélio é o maior órgão do corpo humano, pois pesa até dois quilos e cobre a área de um campo de futebol. Então, qualquer dano tem grande impacto no nosso corpo. O dano cardíaco é refletido por hipertrofia miocárdica, remodelação ventricular, fibrose, redução do fluxo sanguíneo coronariano, isquemia, infarto e lesão miocárdica. Como você disse, se pudermos ter como alvo a ativação excessiva do receptor mineralocorticoide que pode contribuir para a inflamação e a fibrose, esse poderia ser o possível alvo de tratamento para retardar a progressão da doença renal crônica. Então, neste ponto em particular, podemos falar no terceiro pilar, chamado inflamação e fibrose.

Eugene, é sua vez de novo. Temos medicamentos que podem ter como alvo essa superativação do receptor mineralocorticoide. O que você pode dizer sobre essa nova classe de medicamentos, os ARMs não esteroidais? O quanto ele são diferentes dos ARMs esteroidais convencionais que conhecemos há muito tempo?

**Dr. Wright:** Os dados pré-clínicos nos mostram que a finerenona é um novo ARM seletivo não esteroidal que é diferente dos ARMs esteroidais atualmente disponíveis com base em dados pré-clínicos. Os ARMs esteroidais com os quais estamos familiarizados são a espironolactona e a eplerenona. Podemos ver aqui sua estrutura bioquímica geométrica: potência muito alta para espironolactona, potência relativamente baixa para eplerenona e a seletividade é baixa a moderada da espironolactona à eplerenona. Demos uma olhada no ARM não esteroidal finerenona. Ela tem uma estrutura não esteroidal volumosa, potência muito alta e seletividade muito alta para o receptor mineralocorticoide. A finerenona também tem um perfil de segurança diferente em comparação com os antagonistas dos receptores mineralocorticoides esteroidais disponíveis. Se escolhermos a espironolactona como representante dos esteroidais e a finerenona como representante dos não esteroidais, podemos ver que os efeitos colaterais sexuais são altos para os ARMs esteroidais e raros e equilibrados com placebo nos não esteroidais. O risco de hipercalemia é alto com os ARMs esteroidais e moderadamente aumentado com os ARMs não esteroidais. O efeito na redução da pressão arterial sistólica dos receptores mineralocorticoides é alto e apenas moderado com os antagonistas dos receptores mineralocorticoides não esteroidais. Precisamos falar sobre a estrutura da molécula de finerenona. Trata-se uma molécula não esteroidal volumosa. Sua estrutura única resulta em uma interação seletiva e potente com esse receptor mineralocorticoide e na regulação da expressão gênica. Ela apresenta efeitos antifibróticos e anti-inflamatórios. Há outros ARMs não esteroidais em desenvolvimento. A esaxerenona, atualmente disponível no Japão, é indicada para hipertensão.

Os dados clínicos sobre o primeiro ARM não esteroide da classe, a finerenona, já estão disponíveis: os estudos clínicos FIDELIO-CKD e FIGARO-CKD. Jolanta, você pode explicar rapidamente como esses testes se complementam?

**Dr.ª Malyszko:** Os nomes FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD derivam de grandes óperas. FIGARO, de Mozart, e FIDELIO, de Beethoven. Ambos incluíram mais de 13.000 pacientes com DRC e DT2. Os resultados cardiovasculares foram os seguintes: tempo até a morte cardiovascular, IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, que foram os desfechos primário no FIGARO-DKD e secundário no FIDELIO-DKD. No FIDELIO-DKD, os desfechos primários foram desfechos cardíacos: tempo até a insuficiência renal, declínio sustentado da TFGe em mais de 40% ou morte renal. Como podemos ver no mapa de calor, analisamos os pacientes incluindo todo o espectro da gravidade da DRC. E, no FIGARO-DKD, houve pacientes com razão albumina/creatinina urinária entre 300 e 5.000 [mg albumina/g creatinina] e TFGe entre 25 e 90 [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], todas razões albumina/creatinina urinárias muito mais altas. Por outro lado, no FIDELIO-DKD, houve critérios de inclusão semelhantes, porém, com razões albumina/creatinina urinárias entre 30 e 300 [mg/g] e TFGe entre 25 e 60 [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], e histórico de retinopatia diabética. O FIDELIO-DKD demonstrou que a finerenona reduziu significativamente o risco de resultado renal composto primário em 18% e de resultados cardiovasculares em 14%. Enquanto, no FIGARO, a finerenona reduziu significativamente os resultados cardiovasculares compostos primários em 13%. No entanto, ela reduziu o risco do primeiro resultado composto renal secundário. Porém, o desfecho renal pré-especificado não foi estatisticamente significativo.

**Dr. Wright:** Bem, isso é interessante, mas você passou de 60 segundos. O que você pode nos dizer sobre a análise agrupada FIDELITY dos dois estudos? Agora você tem menos tempo.

**Dr.ª Malyszko:** Ok. Então, depois de ambas as óperas veio o FIDELITY, que está no século 21 e na análise pré-especificada do FIDELITY. Gostaria de salientar que o desfecho renal composto foi o tempo até insuficiência renal, mas o declínio sustentado da TFGe foi superior a 57%, que é muito maior do que no FIDELIO-DKD. O que gostaria de enfatizar é que os pacientes da análise agrupada do FIDELITY receberam um tratamento muito bom. Eles têm pressão arterial e hemoglobina glicada bem controladas. E, como podemos ver, inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) foram usados por todos os pacientes e estatinas por 72%. Então, isso significa que há pacientes que não são atendidos conosco com tanta frequência, e eles realmente recebem o melhor padrão de cuidados possível. Em relação aos resultados laboratoriais, 40% dos pacientes tinham DRC albuminúrica com função renal preservada. E, na análise agrupada, foi demonstrado que a finerenona reduziu significativamente o risco de resultados renais compostos em 23%, usando esse ponto de resultados compostos muito mais forte, como 57% de declínio sustentado. É importante frisar que o número necessário para tratar (NNT) após 3 anos foi 60. A finerenona reduziu significativamente a incidência de todos os componentes dos resultados renais compostos, exceto a morte renal, mas foram números de pouca relevância. Além disso, os benefícios cardiovasculares da finerenona foram impulsionados principalmente pela redução na hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Também é necessário ressaltar que os benefícios cardiovasculares da finerenona foram consistentes independentemente dos valores basais de TFGe, da razão albumina/creatinina urinária e do uso de inibidores de SGLT2s ou GLP-1s. Assim, resumindo esta parte no FIDELITY, a finerenona reduziu significativamente o risco do resultado cardiovascular composto em 14%, mas a finerenona reduziu significativamente o risco do resultado renal composto em 23%, usando esse ponto muito mais forte, como um declínio de 57% na TFGe.

**Dr. Wright:** Obrigada por essa excelente introdução. E o que dizer sobre segurança?

**Dr.ª Malyszko:** Como médicos, estamos analisando com muito cuidado o perfil de segurança e a finerenona mostrou efeitos modestos na pressão arterial sistólica e nenhum efeito colateral sexual, o que é uma excelente notícia. A hipercalemia aumentou, mas o impacto clínico foi baixo, o que também é extremamente importante para os médicos praticantes. Em todos os estudos, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD e análise do FIDELITY, encontramos

algumas limitações. A maioria dos pacientes incluídos era de origem caucasiana. Pacientes com DRC não albuminúrica não foram incluídos. Após os estudos FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD terem sido projetados, os inibidores de SGLT2 surgiram como opções terapêuticas para pacientes com DT2 e DRC. Alguns pacientes nos estudos de fase 3 de finerenona também receberam esses novos agentes no início do estudo e foram observados benefícios cardiovasculares consistentes nesses grupos. Então, Eugene, você poderia dizer como podemos selecionar os pacientes que terão maiores benefícios com esse novo tratamento?

**Dr. Wright:** Aprendemos que existem pelo menos 3 alvos para o tratamento da DRC associada ao DT2. Como acontece com outros quadros, devemos procurar identificar e tratar todos os alvos precoce e agressivamente com o objetivo de buscar a remissão ou retardo significativo da progressão da doença. Portanto, devemos abordar nossos pacientes com DRC associada a DT2 com detecção precoce através de triagem adequada com TFGe e relação albumina/creatinina urinária, além de tratamento agressivo visando fatores hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e fibróticos, para evitar que nossos pacientes desenvolvam complicações e para melhorar sua qualidade de vida. Portanto, devemos considerar todos os pacientes com DT2 como de alto risco e fazer a triagem de acordo com as orientações. Uma vez que a DRC for detectada, deve ser feito o estadiamento adequado usando o mapa de calor da KDIGO que você compartilhou e o gerenciamento de acordo com as orientações, tratando todos os fatores contribuintes para incluir inflamação e fatores fibróticos.

**Dr.ª Malyszko:** Muito obrigada, Eugene. Estamos tendo uma discussão esclarecedora. Gostaria de encerrar compartilhando algumas reflexões sobre o impacto que a adição deste terceiro pilar terapêutico, visando a inflamação e a fibrose, terá em pacientes com DT2 que estão em risco de progredir para DRC ou que já têm o quadro estabelecido. Você começa, Eugene.

**Dr. Wright:** Obrigado. Acho que se tivéssemos alguma orientação prática, gostaríamos de pensar na finerenona como segura, simples de começar e eficaz. Acho que o foco deve ser na segurança. Pensamos em hipercalemia e efeitos colaterais sexuais. Vemos pelos estudos que você compartilhou que realmente não houve um problema significativo em iniciar o uso ou tratar pacientes com finerenona.

**Dr.ª Malyszko:** Na realidade, há uma orientação prática para o manejo da hipercalemia que é extremamente útil na prática clínica diária. Podemos iniciar a finerenona com níveis de potássio abaixo de 5 [mmol/l] e devemos interromper quando os níveis de potássio estiverem acima de 5,5 [mmol/l]. Podemos recomeçar com uma dose mais baixa, como 10 mg, quando o potássio sérico estiver abaixo de 5 [mmol/l]. No entanto, em comparação com os ARMs tradicionais espirolactona ou eplerenona, não observamos esse problema com a hipercalemia. Um monitoramento cuidadoso é crucial para evitarmos possíveis complicações. É muito importante o aconselhamento dietético para nossos pacientes, e também não usar suplementos, porque eles também podem conter potássio. Eugene, você teria algo mais a dizer?

**Dr. Wright:** Se eu pudesse acrescentar algo, lembraria da importância da triagem de pacientes que estão em alto risco para DRC, em particular aqueles com DT2, usando o UACR conforme indicado nas orientações e a TFGe. Ao identificar esses pacientes precocemente, agora temos opções de tratamento que podem reduzir significativamente o risco de progressão da doença renal crônica.

**Dr.ª Malyszko:** Eu diria que esta é a mensagem mais importante. Primeiro triar, depois diagnosticar e, então, oferecer o melhor tratamento possível para diminuir o risco residual e obter os melhores resultados. Eugene, obrigada por esta excelente discussão e por participar desta atividade. Continue e responda às perguntas e prossiga para fazer a avaliação. Muito obrigada.

*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 [www.medscape.org/viewarticle/977193](http://www.medscape.org/viewarticle/977193)

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

Para assistência técnica, entre em contato com [CME@medscape.net](mailto: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](http://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