



Unidade de
Endocrinologia
e Diabetes

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES
SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE
MINISTÉRIO DA SAÚDE / SUS
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

INSTITUTO FBANDEIRA
DE PESQUISAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS

FBANDEIRA ENDOCRINE INSTITUTE

JOURNAL CLUB

ORIENTADOR: DR FRANCISCO BANDEIRA

ME2: MIRELA LITVIN

RECIFE, PE

2021

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Thomas A. Zelniker, MD, MSc; Itamar Raz, MD; Ofri Mosenzon, MD, MSc; Jamie P. Dwyer, MD; Hiddo H. J. L. Heerspink, PharmD, PhD; Avivit Cahn, MD; Erica L. Goodrich, MSc; Kyungah Im, PhD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Lawrence A. Leiter, MD; Darren K. McGuire, MD, MHSc; John P. H. Wilding, MD; Ingrid Gause-Nilsson, MD, PhD; Anna Maria Langkilde, MD, PhD; Marc S. Sabatine, MD, MPH; Stephen D. Wiviott, MD

Published online April 14, 2021.

EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL E ALBUMINÚRIA EM PACIENTES COM DM2
UMA ANÁLISE SECUNDÁRIA PRÉ-ESPECIFICADA DE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

INTRODUÇÃO

- DISFUNÇÃO RENAL, QUEDA DA TFG E ALBUMINÚRIA
 - ESTÃO ASSOCIADOS A PIORES DESFECHOS CARDIOVASCULARES
- PACIENTE COM DM2 E DISFUNÇÃO RENAL
 - GRUPO VULNERÁVEL
- ISGLT2 > EXCREÇÃO DE GLICOSE PELA URINA
 - NOS DM2, DIMINUI O RISCO DE MORTE CV E HOSPITALIZAÇÃO POR IC (HIC)
- EM PACIENTES COM TFG MAIS BAIXA
 - A GLICOSÚRIA É ATENUADA

INTRODUÇÃO

- NO ENTANTO, METANÁLISE INDICA QUE
 - OS BENEFÍCIOS SÃO MAIORES NAQUELES COM MENOR TFG
- ESSAS OBSERVAÇÕES APOIAM A HIPÓTESE DE QUE O CONTROLE GLICÊMICO POR SI SÓ
 - NÃO É O FATOR DETERMINANTE
 - NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CV
 - E COM A TERAPIA ISGLT2
- APOIAM A MUDANÇA DE PARADIGMA DE UM FOCO GLICOCÊNTRICO
 - PARA CONSIDERAÇÕES MAIS AMPLAS DE **RISCO CV**
 - NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DM2

INTRODUÇÃO

- EMBORA OS MECANISMOS DO ISGLT2
 - NÃO SEJAM COMPLETAMENTE COMPREENDIDOS
 - SABE-SE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DRC E RISCOS:
 - DE SOBRECARGA DE VOLUME
 - DISTÚRBIOS MINERAIS E ÓSSEOS E
 - DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA
- BENEFÍCIOS CARDIORRENAIS E METABÓLICOS:
 - PERDA PONDERAL
 - REDUÇÃO DA PRÉ-CARGA E PÓS-CARGA
 - REDUÇÃO DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO
 - AUMENTO DO SUPRIMENTO DE OXIGÊNIO PELO AUMENTO DE GLÓBULOS VERMELHOS E
 - REDUÇÃO DA PRESSÃO INTRAGLOMERULAR



MAS, QUAL SERIA A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DESSA PRÁTICA?

O PRESENTE ESTUDO É UMA ANÁLISE **SECUNDÁRIA DO DECLARE-TIMI 58**

DOS EFEITOS DA DAPAGLIFLOZINA EM EVENTOS CARDIOVASCULARES

Resultados do Estudo DECLARE-TIMI 58: Um Ponto de Viragem no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2

DECLARE-TIMI 58 Study Results: A Turning Point in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

C. Gavina^{1,2}, S. Heitor³, M.P. Monteiro⁴

1 - Serviço de Cardiologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal.

2 - Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

3 - Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal.

4 - Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Po

Resumo

Introdução: Os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm maior risco de doença cardiovascular (CV) do que a dapagliflozina é um inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), bem tolerado, que diminui a glicemia, pres
ensaio DECLARE-TIMI 58 foi desenhado para avaliar a segurança CV e os potenciais benefícios da dapagliflozina em
factores de risco (MFR) ou doença cardiovascular (DCV) estabelecida.

Objetivos: Este artigo é uma revisão da dapagliflozina focada no ensaio DECLARE-TIMI 58 e nas suas recentes sub-

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa na *Medline* focada na dapagliflozina e no ensaio DECLARE-TIMI 58

Resultados: A terapêutica com dapagliflozina reduz a glicemia, os níveis de HbA1c, o peso, a pressão arterial e a uri
perfil de segurança. Para além disso, e tal como mostrado no ensaio DECLARE-TIMI 58, a dapagliflozina resulta gl
de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), e este benefício é independente da existência de IC c
ou enfarte do miocárdio prévio. A dapagliflozina também reduz a progressão da doença renal na DM2 com ou sem

Conclusão: Para além do controlo glicémico e segurança, a dapagliflozina tem efeitos favoráveis nos factores de risc
CV, incluindo IC, e na progressão da doença renal num vasto espectro de doentes com DM2.

Os principais objetivos do tratamento de doentes diabéticos são melhorar a qualidade de vida e reduzir as complicações da diabetes. A dapagliflozina demonstrou ser segura e eficaz em doentes com DM2, reduzindo a glicemia e reduzindo o risco de morte CV ou HIC. No estudo DECLARE-TIMI 58, o tratamento com dapagliflozina também levou a uma redução significativa de eventos renais numa grande e abrangente população de doentes com DM2. Em resumo, para além do controlo glicémico e efeitos sobre os factores de risco CV, a dapagliflozina alargou a evidência para o uso de um iSGLT2 na prevenção de eventos CV, incluindo IC, e na progressão da doença renal em doentes com DM2 com e sem DCV estabelecida. <

METÓDOS – POPULAÇÃO DE ESTUDO

- O ESTUDO **DECLARE-TIMI 58** RANDOMIZOU
 - 17 160 PACIENTES COM DM2 E DCV
 - DAPAGLIFLOZINA VS PLACEBO,
 - ALÉM DO TRATAMENTO PADRÃO
 - DE MAIO/2013 A JUN/2015
- PACIENTES ELEGÍVEIS COM DCV ESTABELECIDADA
 - DEVERIAM TER 40 ANOS OU MAIS +
 - DAC, DOENÇA CEREBROVASCULAR OU DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

METÓDOS – POPULAÇÃO DE ESTUDO

- PACIENTES COM MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO
 - HOMENS 55 ANOS OU + / MULHERES 60 ANOS OU +
 - PELO MENOS UM FATOR DE RISCO:
 - DISLIPIDEMIA
 - HIPERTENSÃO OU
 - USO ATUAL DE TABACO
- PACIENTES COM CL CR < 60 ML / MIN
 - FORAM **EXCLUÍDOS** DO ENSAIO

POSSÍVEIS DESFECHOS

- AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA
 - DE ACORDO COM TFG E ALBUMINÚRIA
 - PRIMÁRIOS – MORTE CV OU HIC E MACE
 - SECUNDÁRIOS - TODAS AS CAUSAS DE MORTE
- AVALIAÇÃO DE:
 - HIPOGLICEMIA GRAVE,
 - AMPUTAÇÃO,
 - CETOACIDOSE DIABÉTICA E
 - FRATURA

POSSÍVEIS DESFECHOS

- OS SUBGRUPOS FORAM ESTRATIFICADOS DE ACORDO COM
 - A **TFG** (MENOR OU MAIOR QUE 60)
 - E **ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA** (MAIOR OU MENOR QUE 30)
- ENTÃO CATEGORIZADOS,
- DE ACORDO COM O NUMERO DE MARCADORES DE DRC:
 - TFG>60 E AUSENCIA DE ALBUMINURIA (VALORES <30) = ZERO MARCADORES

POPULAÇÃO DE ESTUDO

- NA POPULAÇÃO GERAL
 - MÉDIA **TFG 85** ML/MIN/1,73 M²
 - MEDIANA ALBUMINA/CR URINÁRIA: 13 MG/G
- NO GERAL
 - 1265 PACIENTES (**7,4%**) **TFG <60** ML/MIN/1,73 M²
 - 5199 PACIENTES (**30,9%**) **TINHAM ALBUMINÚRIA** (4029 UACR 30-300 MG/G; 1169 UACR > 300 MG/G)
- ENTRE OS QUE TINHAM AMBOS
 - 1234 (**7,3%**) **TIVERAM UMA TFG <60ML/MIN/1,73M²**
 - 5.198 (**30,9%**) **TINHAM ALBUMINÚRIA** (4030 UACR 30-300 MG/G; 1169 UACR > 300 MG/G)

POPULAÇÃO DE ESTUDO

- 10.958 PACIENTES (65,1%)
 - NÃO TINHAM MARCADORES DE DRC SUPERIOR AO ESTÁGIO 2
 - IDADE MÉDIA 63,7 ANOS
 - 40,1% MULHERES
- 5336 PACIENTES (31,7%)
 - TINHAM 1 MARCADOR DE DRC OU ALBUMINÚRIA
 - IDADE MÉDIA 64,1 ANOS
 - 32,6% MULHERES
- 548 PACIENTES (3,3%)
 - TINHAM AMBOS
 - IDADE MÉDIA 66,8 ANOS
 - 30,5% MULHERES

Marker of CKD, No. (%) of participants		
None (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ² and UACR <30 mg/g) (n = 10 958)	1 (eGFR <60 mL/min/1.73 m ² or UACR ≥ 30 mg/g) (n = 5336)	2 (eGFR <60 mL/min/1.73 m ² and UACR ≥ 30 mg/g) (n = 548)

POPULAÇÃO DE ESTUDO

- PACIENTES COM **MAIS MARCADORES** DE DRC ERAM, NO GERAL:
 - MAIS VELHOS
 - DO SEXO MASCULINO
 - POSSUÍAM DCV E IC

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics at Baseline According to Baseline Kidney Function and Urinary Albumin Status

Characteristic	Marker of CKD, No. (%) of participants			P value for trend
	None (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ² and UACR < 30 mg/g) (n = 10 958)	1 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² or UACR ≥ 30 mg/g) (n = 5336)	2 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² and UACR ≥ 30 mg/g) (n = 548)	
Age, mean (SD), y	63.7 (6.7)	64.1 (7.1)	66.8 (6.9)	<.001
Female sex	4392 (40.1)	1738 (32.6)	167 (30.5)	<.001
Race/ethnicity (Black/African American)	371 (3.4)	189 (3.5)	28 (5.1)	.12
BMI, mean (SD)	31.8 (5.9)	32.3 (6.1)	34.8 (6.1)	<.001
HbA _{1c} , mean (SD), %	8.2 (1.2)	8.5 (1.3)	8.4 (1.2)	<.001
LDL-C, mean (SD), mg/dL	87.8 (34.7)	87.3 (36.8)	84.3 (36.7)	.007
Diabetes duration, median (IQR), y	10.0 (6.0-15.0)	12.0 (7.0-18.0)	15.0 (10.0-20.0)	<.001
ASCVD	4123 (37.6)	2396 (44.9)	297 (54.2)	<.001
Ischemic heart disease	3367 (30.7)	1921 (36.0)	252 (46.0)	<.001
Prior ischemic stroke	611 (5.6)	399 (7.5)	63 (11.5)	<.001
PAD	508 (4.6)	423 (7.9)	62 (11.3)	<.001

POPULAÇÃO DE ESTUDO

- PACIENTES COM **MAIS MARCADORES DE DRC** ERAM, NO GERAL:

- TRATADOS COM

- IECA OU BRA (87,6%) E
- ESTATINAS (81,4%)

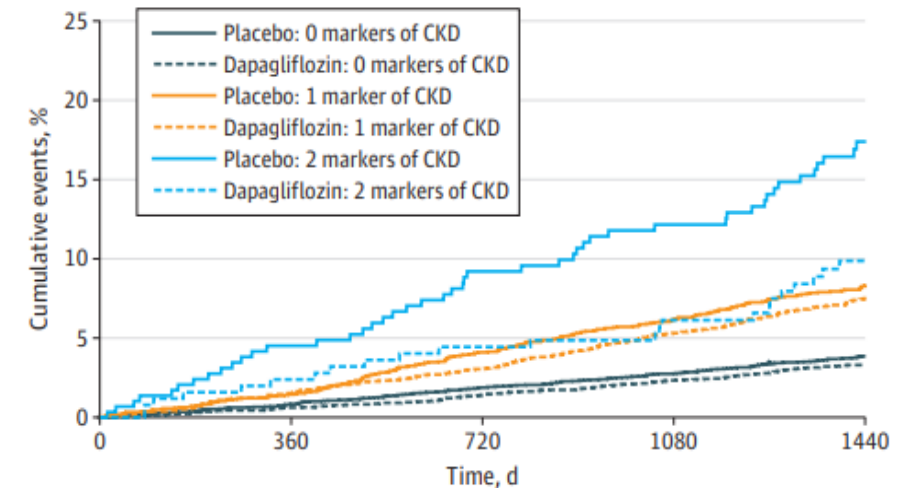
Prior HF	970 (8.9)	615 (11.5)	106 (19.3)	<.001
Prior amputation	30 (0.3)	62 (1.2)	11 (2.0)	<.001
Smoker	1548 (14.1)	833 (15.6)	54 (9.9)	.66
Insulin	3972 (36.2)	2559 (48.0)	343 (62.6)	<.001
Metformin	9121 (83.2)	4359 (81.7)	347 (63.3)	<.001
Sulfonylurea	4782 (43.6)	2236 (41.9)	183 (33.4)	<.001
ACE-I or ARB	8782 (80.1)	4425 (82.9)	480 (87.6)	<.001
Any diuretic	4204 (38.4)	2291 (42.9)	342 (62.4)	<.001
Antiplatelet therapy	6526 (59.6)	3370 (63.2)	389 (71.0)	<.001
Statin	8090 (73.8)	3988 (74.7)	446 (81.4)	.002
CKD-EPI eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	88.1 (12.7)	83.0 (17.7)	50.7 (7.2)	NA
UACR, median (IQR), mg/g	7.9 (4.7-13.8)	73.6 (38.7-205.8)	118.9 (58.5-422.3)	NA
UACR, mg/g				
<30	10958 (100)	686 (12.9)	0	NA
30-300	0	3648 (68.4)	381 (69.5)	NA
>300	0	1002 (18.8)	167 (30.5)	NA

MARCADORES DE DRC

- NO GRUPO PLACEBO
- PACIENTES COM **MAIS MARCADORES**
- TINHAM **MAIOR RISCO**
- DE MORTE CV OU HIC, EM 4 ANOS
 - 3,9% PARA 0 MARCADORES
 - 8,3%, PARA 1 MARCADOR E
 - **17,4% PARA 2 MARCADORES**

Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Composite of Cardiovascular (CV) Death and Hospitalization for Heart Failure (HHF) and for Composite of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) Myocardial Infarction, Ischemic Stroke, and CV Death, Stratified by Treatment and Number of Markers of Chronic Kidney Disease (CKD)

A CV death plus HHF

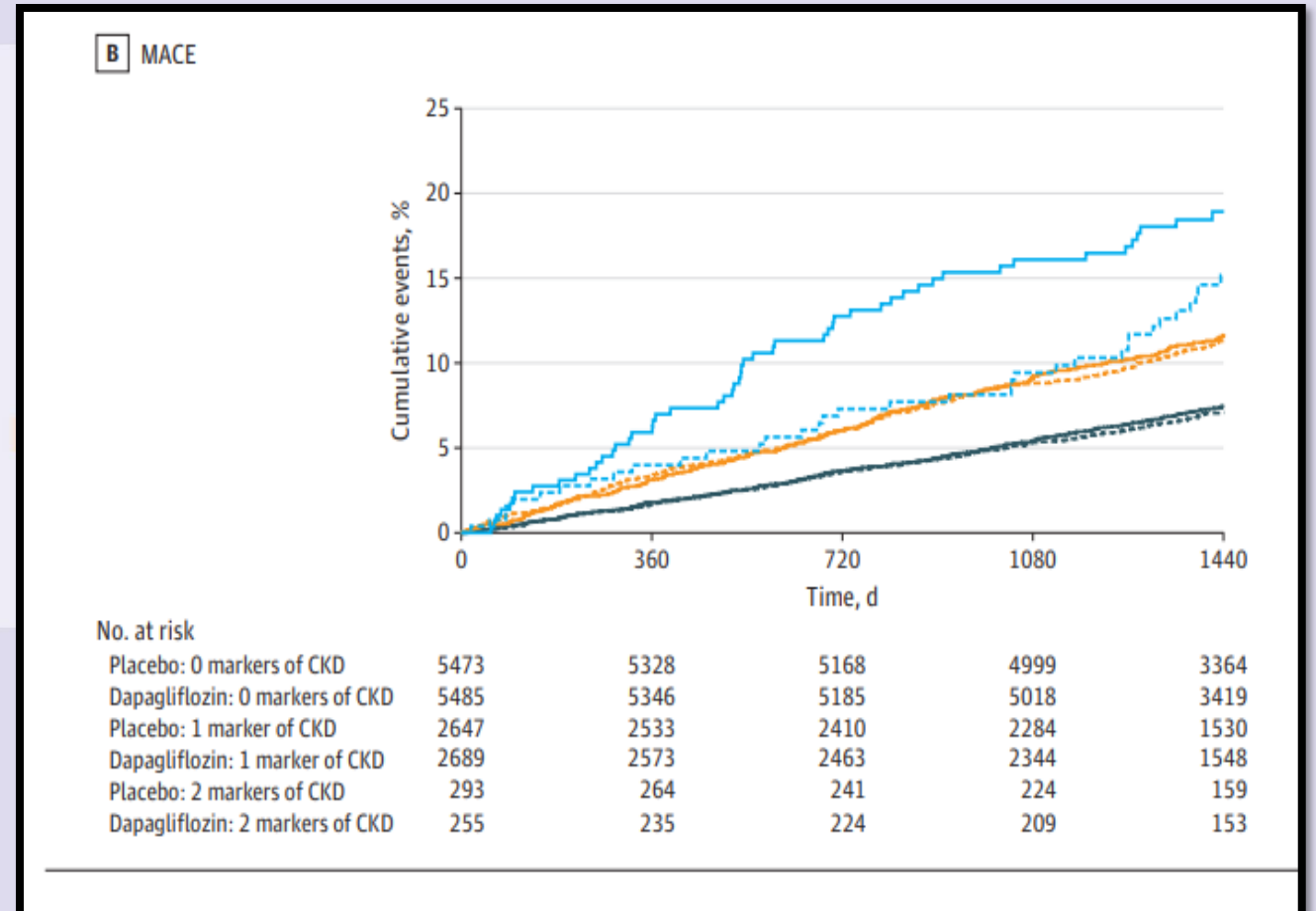
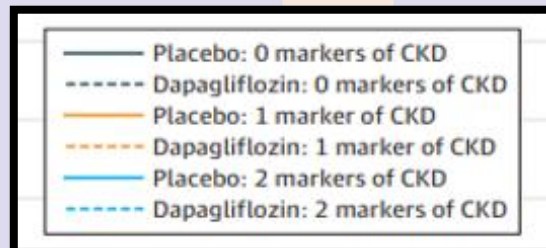


No. at risk

Placebo: 0 markers of CKD	5473	5380	5259	5134	3497
Dapagliflozin: 0 markers of CKD	5485	5401	5300	5173	3560
Placebo: 1 marker of CKD	2647	2579	2463	2361	1592
Dapagliflozin: 1 marker of CKD	2689	2622	2544	2436	1617
Placebo: 2 markers of CKD	293	268	251	236	164
Dapagliflozin: 2 markers of CKD	255	240	232	219	159

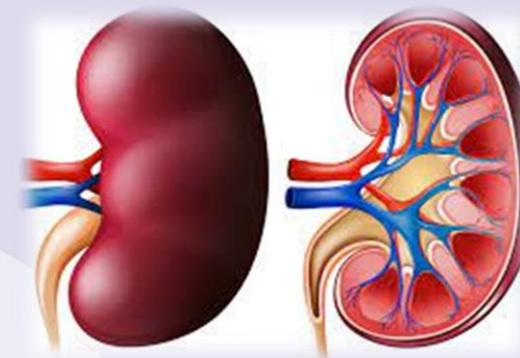
MARCADORES DE DRC

- MACE - EM 4 ANOS:
 - 7,5% PARA 0 MARCADORES DE DRC,
 - 11,6% PARA 1 MARCADOR E
 - **18,9% PARA 2 MARCADORES**



EFEITOS DA DAPAGLIFOZINA

- DE ACORDO COM FUNÇÃO RENAL
 - A REDUÇÃO DE HBA1C
 - FOI **SIGNIFICATIVAMENTE MENOR**
 - EM PACIENTES COM **MENOR TFG**
- POR OUTRO LADO
 - FOI SEMELHANTE PARA
 - PAS, PAD E IMC



EFICÁCIA E SEGURANÇA

- A REDUÇÃO DE RR PARA **MORTE CV OU HIC**
 - FOI CONSISTENTE ATRAVÉS DOS SUBGRUPOS DE FUNÇÃO RENAL
- EMBORA 42% DOS PACIENTES TIVESSEM TFG E ALBUMINURIA ALTERADOS
 - DADO SEU RISCO BASAL MAIS ELEVADO
 - A DIFERENÇA DE RISCO ABSOLUTO FOI SIGNIFICAMENTE MAIOR
 - PARA PACIENTES COM MAIS MARCADORES DE DRC
- ESTES ACHADOS SUGEREM QUE ALGUNS PACIENTES PRECISAM SER
 - **TRATADOS POR 4 ANOS PARA EVITAR 1 EVENTO DE MORTE CV OU HIC**

EFICÁCIA E SEGURANÇA

- FOI DETECTADO UM PADRÃO ANÁLOGO PARA **MACE**
 - COM REDUÇÕES DO RR SEMELHANTES PELOS SUBGRUPOS
 - MAS COM A DIFERENÇA DE RISCO ABSOLUTO
 - SENDO MAIOR PARA PACIENTES COM MAIS MARCADORES

EFICÁCIA E SEGURANÇA

- APÓS AVALIAÇÃO DOS COMPONENTES INDIVIDUAIS DE MORTE CV OU HIC
 - TFG - MAIOR REDUÇÃO DE RISCO PARA **HIC**
 - ALB/CR - MAIOR REDUÇÃO DE RISCO PARA **MORTE CV**
- ALÉM DISSO, FOI OBSERVADO
 - EFEITO NA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS
 - COM BENEFÍCIO RELATIVAMENTE MAIOR PARA AQUELES COM MAIS MARCADORES DE DRC
 - MAS, PACIENTES COM MAIOR ALBUMINURIA
 - AINDA TEM MAIOR REDUÇÃO NA MORTALIDADE **POR TODAS AS CAUSAS**

EFICÁCIA E SEGURANÇA

- RESULTADOS SEMELHANTES FORAM ENCONTRADOS EM PACIENTES
 - DE ACORDO COM O KDIGO
- ALÉM DISSO, APLICANDO OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO **CREDESCENCE**
 - TFG 30 – 90 E ALB/CR >300
 - FOI IDENTIFICADO UM SUBGRUPO, QUE MOSTROU
 - 32% DE REDUÇÃO DO RR PARA MORTE CV OU HIC E
 - 17% REDUÇÃO DO RR PARA MACE
 - SEMELHANTES ÀS DO **CREDESCENCE**

EFICÁCIA E SEGURANÇA

- NOS SUBGRUPOS, OS DADOS FORAM SEMELHANTES PARA:
 - AMPUTAÇÕES,
 - CAD
 - FRATURAS E
 - HIPOGLICEMIAS GRAVES
- EQUILIBRADOS OU MAIS BAIXOS**
 - COM DAPAGLIFLOZINA
- EM TFG<60 E ALB/CR IGUAL OU >30**

Table 2. Safety Outcomes of Dapagliflozin vs Placebo by Number of Markers of CKD

Event or CKD marker subgroup	Dapagliflozin (n = 8424)		Placebo (n = 8409)		P value	P value for interaction
	No. of events	Events/1000 patient-years	No. of events	Events/1000 patient-years		
Amputation						
eGFR ≥60 and UACR <30	54	2.4	43	2.0	.27	
eGFR <60 or UACR ≥30	59	5.6	62	6.0	.67	.53
eGFR <60 and UACR ≥30	6	6.2	6	5.4	.79	
Diabetic ketoacidosis						
eGFR ≥60 and UACR <30	21	1.1	6	0.3	.009	
eGFR <60 or UACR ≥30	6	0.6	5	0.6	.83	.36
eGFR <60 and UACR ≥30	0	0	1	1.1	NA	
Fracture						
eGFR ≥60 and UACR <30	274	12.7	262	12.1	.65	
eGFR <60 or UACR ≥30	159	15.5	153	15.1	.88	.98
eGFR <60 and UACR ≥30	15	15.9	18	16.7	.98	
Major hypoglycemic event						
eGFR ≥60 and UACR <30	30	1.5	36	1.9	.40	
eGFR <60 or UACR ≥30	21	2.2	35	3.9	.04	.59
eGFR <60 and UACR ≥30	4	5.0	8	9.0	.36	

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate (in units of mL/min/1.73 m²); NA, not applicable; UACR, urinary albumin to creatinine ratio (in units of mg/g).

DISCUSSÃO

- OS RESULTADOS MOSTRARAM **CONSISTENTES REDUÇÕES DE RISCO RELATIVO**
 - COM DAPAGLIFLOZINA EM EVENTOS CV
 - INDEPENDENTE DA TFG E ALBUMINÚRIA
- NO ENTANTO, OS PACIENTES COM **MAIS MARCADORES DE DRC**
 - APRESENTARAM UMA REDUÇÃO DE RISCO ABSOLUTO SIGNIFICATIVAMENTE MAIOR
 - PARA MORTE CV OU HIC,
 - REFLETINDO UM EFEITO CONSISTENTE NO RISCO BASAL
 - E COMPROVANDO A **AUSENCIA DE RELAÇÃO ENTRE EFICÁCIA CV E CONTROLE GLICÊMICO**

DISCUSSÃO

- PREOCUPAÇÕES SOBRE A EFICÁCIA DE REDUÇÃO DA GLICOSE EM PACIENTES COM MENOR TFG
 - LEVARAM A MODIFICAÇÕES DO DECLARE-TIMI 58, PELO FDA
 - PARA EXCLUIR PACIENTES COM CL DE CR <60 ML / MIN, NA TRIAGEM
- O TRATAMENTO COM DAPAGLIFLOZINA
 - **NÃO** É RECOMENDADO, PELO FDA, **TFG <45ML/MIN/1,73 M2** E **CONTRAINDICADO TFG <30ML/MIN/1,73 M2**
- NO ENTANTO, ESTES REGULAMENTOS FORAM ESTABELECIDOS
 - POR CAUSA DE GLUCOSÚRIA ATENUADA E
 - ASSIM MENOR EFICÁCIA NAS REDUÇÕES DE HBA1C NESSES PACIENTES E
 - **NÃO** DEVIDO A PREOCUPAÇÕES DE SEGURANÇA

DISCUSSÃO

- NO DECLARE-TIMI 58
 - OBSERVAMOS REDUÇÕES MENORES, MAS SIGNIFICATIVAS
 - NOS NÍVEIS DE HBA1C EM PACIENTES COM TFG MAIS BAIXA E
 - ENQUANTO, IMC, PAD E PAS NÃO MUDARAM DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL
 - SUGERINDO EFEITOS MEDIADOS POR MECANISMOS NÃO DIURÉTICOS
- EMBORA NENHUMA DIFERENÇA TER SIDO OBSERVADA
 - NAS ANÁLISES SECUNDÁRIAS DOS ENSAIOS INDIVIDUAIS
 - A METANÁLISE INDICA **MAIOR PROTEÇÃO** DE HIC
 - PARA OS COM MAIOR DISFUNÇÃO RENAL

DISCUSSÃO

- ALÉM DOS RESULTADOS CV FAVORÁVEIS NOS ESTÁGIOS DA DRC
 - O ISGLT2 PRESERVA O EFEITO NA REDUÇÃO DO RISCO DE EVENTOS RENAIIS
 - ENTRE PACIENTES COM MAIOR DISFUNÇÃO RENAL
- A IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DA INTERAÇÃO CARDIORENAL
 - FOI BEM ESTABELECIDADA
 - AFINAL, DOENÇAS CARDÍACAS E RENAIIS, PODEM CAUSAR DISTÚRBIOS ASSOCIADOS
- PORTANTO, OS ISGLT2 APRESENTAM
 - DIMINUIÇÃO DO RISCO DE HIC
 - PREVINEM PERDA DA FUNÇÃO RENAL E A PROGRESSÃO DE ALBUMINÚRIA

DISCUSSÃO – CREDENCE

- O CREDENCE, CONTRIBUIU PARA O USO DO ISGLT2 PARA PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL
 - INCLUIU 4.401 PACIENTES COM DM
 - TFG 30 - 90 E ALBUMINURIA >300 A 5000 MG/G E
 - FOI TERMINADO ANTECIPADAMENTE DEVIDO SURPREENDENTE EFICÁCIA
- CANAGLIFOZINA VS PLACEBO
 - REDUZIU O RISCO DO DESFECHO PRIMÁRIO
 - DRC TERMINAL, AUMENTO DE CR, OU MORTE CV, EM 30%
 - ALÉM DISSO, REDUÇÕES SIGNIFICATIVAS
 - HIC OU MORTE CV (31%) E MACE (20%)

DISCUSSÃO

- EM COMPARAÇÃO AOS OUTROS ENSAIOS
 - NO DECLARE-TIMI 58 OS PACIENTES TINHAM FUNÇÃO RENAL MAIS PRESERVADA
- MESMO QUE UMA PEQUENA PORÇÃO DE PACIENTES DO DECLARE-TIMI 58
 - TENHA PREENCHIDO OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO CREDENCE,
 - VALE RESSALTAR QUE SOBRE A EFICÁCIA CV
 - HOUVE REDUÇÃO DE RR QUASE IDÊNTICOS AO CREDENCE
 - MORTE CV OU HIC (**32% VS 31%**) E
 - MACE (**17% VS 20%**)

DISCUSSÃO

- DESFECHOS NO DECLARE-TIMI 58, DE ACORDO COM A FUNÇÃO RENAL
 - PACIENTES MOSTRARAM EFEITOS FAVORÁVEIS
 - APOIANDO O USO DE ISGLT2 PARA PACIENTES COM DRC
- ESTUDOS DEDICADOS A TERAPIA COM ISGLT2 PARA PACIENTES **COM OU SEM DM2**
 - ESTÃO EM ANDAMENTO
 - MAS RECENTEMENTE, O **DAPA-CKD** MOSTROU UMA REDUÇÃO SIGNIFICATIVA
 - DE EVENTOS RENAIIS EM PACIENTES COM DRC
 - INDEPENDENTEMENTE DO PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE DM

DISCUSSÃO

- ESSES DADOS APOIAM
 - O USO DA DAPAGLIFLOZINA NESSES PACIENTES E
 - INCENTIVAM UMA INVESTIGAÇÃO MAIS APROFUNDADA
 - DE ESTÁGIOS MAIS GRAVES DE DRC
 - MESMO COM MENOR EFICÁCIA NA REDUÇÃO DA GLICOSE

LIMITAÇÕES

- NAS ANÁLISES ESTATÍSTICAS
 - DE SUBGRUPOS
- ALÉM DISSO,
 - DEVIDO AOS **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO** DO DECLARE-TIMI 58
 - A MAIORIA DOS PACIENTES TINHA TFG DE **PELO MENOS 60 ML/MIN/1,73 M²**
 - **RESTRINGINDO** OS RESULTADOS PARA MENOR TFG

CONCLUSÕES

- PACIENTES COM **MAIS MARCADORES** DE DISFUNÇÃO RENAL
 - TIVERAM MAIORES TAXAS DE RESULTADOS CV ADVERSOS
- O USO DE DAPAGLIFLOZINA MOSTROU
 - REDUÇÕES DE RR GERALMENTE CONSISTENTES,
 - MAS, MAIORES REDUÇÕES DE RISCO ABSOLUTO
 - PARA O MORTE CV OU HIC
 - EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL MAIS GRAVE



Unidade de
Endocrinologia
e Diabetes

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES
SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE
MINISTÉRIO DA SAÚDE / SUS
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

INSTITUTO FBANDEIRA
DE PESQUISAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS

FBANDEIRA ENDOCRINE INSTITUTE

OBRIGADA.

UFD