



Atero News Nº 20

Mensagem do Presidente

Prezados Colegas,

Estamos começando mais um ano de atividades do DA. Infelizmente ainda sobre os efeitos da atual Pandemia. Nosso site está pronto com muitas novidades. Também teremos muitos cursos novos nesse ano e novas rodadas do Round DA com especialistas.

O próximo curso será sobre Medicina Translacional, destacando o tema “Doença Aterosclerótica: da Pesquisa Básica à Prática Clínica”. Para esse curso contaremos com alguns palestrantes internacionais, em breve em nosso site.

Um abraço,

Prof. Dr. Antonio Carlos Palandri Chagas
Presidente do Departamento de Aterosclerose

Destaque do Departamento

Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)
Revisores: Sérgio Octavio Kormann¹, Marcio Hiroshi Miname²

1- Residente de cardiologia do InCor-HCFMUSP

2- Médico assistente da Unidade Clínica de Lipídes do InCor-HCFMUSP

O envelhecimento populacional e o aumento na prevalência de diabetes mellitus estão associados a elevação no número de indivíduos com insuficiência renal crônica. Atualmente no mundo mais de 3 milhões de pessoas recebem tratamento para insuficiência renal e estima-se que esse número deverá subir para mais de 5 milhões até 2035 (1). Até poucos anos atrás não havia muitas opções terapêuticas para retardar a evolução da disfunção renal além do uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina ou do bloqueador de receptor de angiotensina. Recentemente o advento dos inibidores tipo 2 do cotransporte de sódio-glicose (iSGLT2) trouxe uma nova possibilidade de tratamento. O estudo CREDENCE com a canagliflozina já havia demonstrado redução da disfunção renal em pacientes diabéticos a favor dessa classe de medicação (2). A aparente proteção renal por mecanismos independente do controle glicêmico trouxe o racional para avaliação dessa classe de medicação no benefício renal mesmo em pacientes não diabéticos (3).

Em 24 de setembro de 2020, foi publicado no New England Journal of Medicine o artigo “Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease” (DAPA-CKD) (4), cujo objetivo foi acessar a segurança e os benefícios do tratamento a longo prazo com iSGLT2, mais especificamente a dapagliflozina, em pacientes com doença renal crônica (DRC), com ou sem diabetes mellitus (DM).

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, envolvendo 21 países, incluindo um total de 4304 pacientes no período entre 2017 e 2020. A população estudada foi de adultos com DRC (clearance de creatinina entre 25-75ml/1.73m² e relação urinária de albumina/creatinina entre 200-5000), portadores ou não de DM tipo 2, que vinham em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina (iECA/BRA) por pelo menos 4 semanas. Foram excluídos pacientes com DM tipo 1 e com DRC de outras etiologias (nefrite lúpica, vasculites ANCA+, rins policísticos). Os braços foram divididos em uma razão 1:1 para receber dapagliflozina 10 mg ou placebo. O desfecho primário foi um composto de queda de 50% na taxa de filtração glomerular, progressão para DRC terminal (definida como necessidade de diálise por mais de 28 dias, necessidade de transplante renal ou clearance de creatinina menor que 15ml/min/1.73m²) ou morte por causas renais ou cardiovasculares. O estudo, entretanto, foi interrompido precocemente pelo comitê organizador após demonstrar claro benefício em favor da dapagliflozina.

Os pacientes foram seguidos por uma mediana de 2.4 anos. O desfecho primário ocorreu em 197 pacientes no grupo dapagliflozina (9.2%) e 312 pacientes no grupo placebo (14.5%) (HR 0.61; IC 95% 0.51-0.72; p <0.001). Todas as taxas de eventos dos componentes do desfecho composto favoreceram a dapagliflozina. O número de pacientes que precisaram ser tratados para prevenir 1 evento foi de 19. O efeito da dapagliflozina foi consistente em todos os subgrupos, incluindo pacientes diabéticos e não diabéticos. Nos pacientes diabéticos, o HR foi de 0.64 (CI 95%, 0.52-0.79) enquanto em pacientes não diabéticos, o HR foi 0.50 (CI 95%, 0.35-0.72).

Os desfechos secundários incluíram um composto de desfechos renais que incluía queda de 50% na taxa de filtração glomerular, progressão para DRC terminal e morte por causas renais, um composto de desfechos cardiovasculares que incluía morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca, e morte por todas as causas. Dapagliflozina mostrou-se eficaz em reduzir eventos em todos os grupos. O HR para desfechos renais foi de 0.56 (CI 95% 0.45 to 0.68; p<0.001), para desfechos cardiovasculares foi de 0.71 (CI 95% 0.55-0.92, p=0.009) e para morte por todas as causas 0.69 (CI 95% 0.53-0.88; p=0.004).

Em relação à segurança, a incidência de eventos adversos foi similar entre o braço da dapagliflozina e placebo. Não ocorreu nenhum evento de cetoacidose diabética no braço da dapagliflozina e ocorreram 2 casos no grupo placebo. Hipoglicemia foi reportada numa incidência de 0.7% nos pacientes utilizando dapagliflozina e 1.3% no grupo placebo, e hipovolemia 5.9% no grupo dapagliflozina contra 4.2% no grupo placebo. Foi reportada, entretanto, uma maior redução na taxa de filtração glomerular no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo, nas duas primeiras semanas do uso da droga. Após esse período, porém, o grupo dapagliflozina mostrou uma menor redução anual da taxa de filtração glomerular (TFG) em comparação ao grupo placebo, exercendo seu efeito protetor.

Desta forma, pode-se concluir que indivíduos com DRC que receberam dapagliflozina tiveram risco significativamente menor do composto de queda sustentada da TFG > 50%, progressão para DRC terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares do que os que receberam placebo. Indivíduos que receberam dapagliflozina tiveram menor risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC e tiveram maior sobrevida, com perfil de segurança aceitável.

Referências bibliográficas

1. Lyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2019;380(24):2295-306.
3. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney international*. 2018;94(1):26-39.

4. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.

Destaque do Departamento 2

DNA methylation pattern changes following a short-term hypocaloric diet in women with obesity

Revisado por Eduardo Varejão Díaz Placencia e Marcel Liberman

Autores: C. F. Nicoletti^{1,2}, C. Cortes-Oliveira¹, N. Y. Noronha¹, M. A. S. Pinhel^{1,3}, W. S. Dantas², A. Jácome⁴, J. S. Marchini⁵, B. Gualano², A. B. Crujeiras^{6,7} & C. B. Nonino¹

1- Laboratory of Nutrigenomics Studies, Department of Health Science, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

2- Applied Physiology & Nutrition Research Group, School of Physical Education and Sport, Rheumatology Division, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

3- Laboratory of Studies in Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular Biology, São José do Rio Preto Medical School, Sao Paulo, Brazil

4- Department of Mathematics, MODES group, CITIC, Faculty of Science, Universidade da Coruña, A Coruña, Spain

5- Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

6- Epigenomics in Endocrinology and Nutrition, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), Santiago de Compostela University (USC), Santiago de Compostela, Spain

7- CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Madrid, Spain

Neste estudo, recentemente publicado pelo *European Journal of Clinical Nutrition*, foi investigado o efeito da perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica (ingestão de 1200 kcal/dia) de 6 semanas sobre o perfil da metilação do DNA em leucócitos de mulheres com obesidade mórbida. Para isso, amostras sanguíneas de 22 participantes (sendo 11 mulheres obesas e 11 com peso normal com idade pareada) foram coletadas antes e depois da intervenção de restrição calórica.

Após a intervenção, foi observada uma diminuição de 5% no peso inicial das mulheres obesas e uma consequente mudança no padrão de metilação de 16.064 sítios CpG. Essa mudança foi encontrada principalmente nos genes *SULF2*, *GAL* e *SNORD*, que sofreram uma redução de aproximadamente 16% nos níveis de hipermetilação. Isto é relevante, pois grande parte de genes hipermetilados estão relacionados às vias de sinalização do ciclo celular e do câncer. Quando comparado o perfil de metilação entre o grupo de mulheres com peso normal com amostras de pacientes obesas pós intervenção, foram encontradas diferenças em 78.596 sítios CpG (16.194 no grupo obeso e 62.402 no grupo com peso normal). Porém, mesmo após a dieta hipocalórica de 6 semanas, genes envolvidos nas vias de sinalização do câncer, como *MAPK*, *cAMP*, *PI3K-Akt*, permaneceram ainda mais intensamente hipermetilados no grupo obesidade. Além do mais, o estudo relatou que independentemente da intervenção hipocalórica, um grupo de 879 CpGs (relacionado a 649 genes) permaneceram alterados no grupo de mulheres obesas quando comparadas as mulheres com peso normal. Também foi identificado que esses genes estavam relacionados às vias de caderina e *Wnt*, sinalização da angiogênese, e vias de sinalização da p53 relacionado a privação de glicose.

De fato, a perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica de 6 semanas foi capaz de determinar alterações epigenéticas nos padrões de metilação do DNA. Interessantemente, a reversão dos padrões do metiloma do DNA foi parcial após a intervenção. Porém, estes achados são de relevante importância para a perseguição contínua de estratégias terapêuticas inovadoras quanto à etiologia epigenética no tratamento da obesidade.

Este manuscrito foi revisado por Eduardo Varejão Díaz Placencia e Marcel Liberman

Eventos Sugeridos:

Curso “Doença Aterosclerótica: da Pesquisa Básica à Prática Clínica”

Data: 28/02, das 08h às 13h30

Coordenadores: Dra. Fabiana Rached e Marcel Liberman

Site: www.sbcda.com.br

Mantenha seu cadastro atualizado para receber nossos informes e envie suas dúvidas e sugestões para

sbc-da@cardiol.br

SBC/DA - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia



Se você não deseja mais receber nossos e-mails, [cancele a sua inscrição aqui.](#)