

Caio de Assis Moura Tavares¹, Luciano César Pontes de Azevedo¹, Álvaro Rea-Neto², Niklas Söderberg Campos³, Cristina Prata Amendola⁴, Ricardo Reinaldo Bergo⁵, Amanda Christina Kozesinski-Nakatan⁶, Paula Gerales David-João⁷, Glaucio Adrieno Westphal⁸, Mário Roberto Rezende Guimarães Júnior⁹, Suzana Margareth Ajeje Lobo⁸, Marcos Soares Tavares⁹, Marianna Deway Andrade Dracoulakis¹⁰, Guilherme Martins de Souza¹¹, Guacyra Margarita Batista de Almeida¹², Otavio Celso Eluf Gebara¹³, Pablo Oscar Tomba¹⁴, Camila Santos N Albuquerque¹, Mariana Castaldi Ramalho Silva¹, Adriano José Pereira¹, Lucas Petri Damiani¹, Thiago Domingos Corrêa¹, Ary Serpa-Neto¹, Otavio Berwanger¹, Fernando Godinho Zampieri¹

- Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
- Centro de Estudos e de Pesquisas em Terapia Intensiva - Curitiba (PR), Brasil.
- Hospital M⁴ Boi Mirim - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital de Câncer de Barretos - Barretos (SP), Brasil.
- Hospital Santa Lucia - Poços de Caldas (MG), Brasil.
- Centro Hospitalar Unimed - Joinville (SC), Brasil.
- Santa Casa de Misericórdia de Barretos - Barretos (SP), Brasil.
- Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.
- Hospital Nove de Julho - São Paulo (SP), Brasil.
- DASA Hospital da Bahia - Salvador (BA), Brasil.
- Hospital Vila Santa Catarina - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital de Emergência Dr. Daniel Houly - Arapiraca (AL), Brasil.
- DASA Hospital Santa Paula - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital de Amor de Jales - Jales (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Informações: F. G. Zampieri recebeu honorários de consultoria não relacionados ao escopo deste trabalho da Bactiguard, Suécia, e honorários de consultoria para conselhos consultivos da Baxter®. L. C. P. Azevedo recebeu honorários de consultoria da Baxter, Nestlé e MSD, não relacionados ao escopo deste trabalho. O. Berwanger recebeu financiamento (pagos para sua instituição) da AstraZeneca, Bayer, Amgen, Novartis, Servier, Boehringer-Ingelheim, e BMS, não relacionados ao escopo deste trabalho. A. Serpa Neto recebeu honorários de consultoria da Drager e Endpoint Health, não relacionados ao escopo deste trabalho.

Submetido em 26 de maio de 2023
Aceito em 9 de junho de 2023

Dapagliflozina em pacientes com doença crítica: justificativa e desenho do estudo DEFENDER

RESUMO

Antecedentes: A doença crítica é um importante ônus permanente da assistência médica em todo o mundo e está associada a altas taxas de mortalidade. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 têm demonstrado consistentemente benefícios nos desfechos cardiovasculares e renais. Os efeitos dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 em doenças agudas ainda não foram devidamente investigados.

Métodos: O DEFENDER é um estudo de iniciativa do investigador, multicêntrico, randomizado, aberto, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina em 500 participantes adultos com disfunção orgânica aguda hospitalizados na unidade de terapia intensiva. Os participantes aptos serão randomizados 1:1 para receber 10mg de dapagliflozina

e o tratamento padrão por até 14 dias ou apenas o tratamento padrão. O desfecho primário é um composto hierárquico de mortalidade hospitalar, início de terapia renal substitutiva e tempo de internação na unidade de terapia intensiva, até 28 dias. O monitoramento da segurança será rigoroso durante todo o estudo.

Conclusão: O DEFENDER é o primeiro estudo desenvolvido para investigar o uso de um inibidor do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 em pacientes de unidade de terapia intensiva geral com disfunção orgânica aguda. O estudo fornecerá informações relevantes sobre o uso de medicamentos dessa classe promissora em pacientes críticos.

Descritores: Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose; Disfunção orgânica; Protocolo de estudo clínico

Registro ClinicalTrials.gov: NCT05558098

INTRODUÇÃO

A doença crítica é um grande desafio global, com taxas de mortalidade após a admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) em torno de 22%, de acordo com estimativas internacionais.⁽¹⁾ Apesar desse problema alarmante para os sistemas de saúde, ainda não se demonstrou haver qualquer terapia específica capaz de melhorar os desfechos em pacientes não selecionados com disfunção orgânica aguda na UTI.

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) demonstraram redução consistente nos desfechos cardiovasculares e renais em vários ensaios clínicos randomizados (ECRs) em diversos contextos clínicos, incluindo *diabetes mellitus* tipo 2,⁽²⁾ insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada,⁽³⁻⁶⁾ insuficiência cardíaca aguda⁽⁷⁾ e doença renal crônica.^(8,9) Alguns dos efeitos postulados dos medicamentos dessa classe⁽¹⁰⁾ também podem ter impacto positivo em várias vias deletérias da doença aguda e proteger contra lesão e falência de órgãos. Mecanismos plausíveis que podem estar envolvidos - particularmente em pacientes com sepse⁽¹¹⁾ - incluem a melhora da eficiência metabólica^(12,13) e da função endotelial,⁽¹⁴⁾ a inibição de vias pró-inflamatórias⁽¹⁵⁾ e da atividade simpática,⁽¹⁶⁾ a diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio⁽¹⁷⁾ e o aumento da produção de eritropoietina.⁽¹⁸⁾ Modelos animais experimentais de lesão

Autor correspondente:

Fernando Godinho Zampieri
Hospital Israelita Albert Einstein
Rua Comendador Elias Jafet, 755
CEP: 05653-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: fernando.zampieri@einstein.br

Comitê Diretivo: Caio de Assis Moura Tavares,
Luciano César Pontes de Azevedo, Adriano José
Pereira, Thiago Domingos Correa, Ary Serpa-
Neto, Otávio Berwanger, Fernando Godinho
Zampieri.

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/2965-2774.20230129-pt

aguda fornecem dados que apoiam a existência de uma sobreposição entre os efeitos dos inibidores de SGLT2 e a proteção contra a disfunção orgânica. A inibição do SGLT2 evitou a lesão renal e reduziu os biomarcadores de inflamação sistêmica⁽¹⁹⁾ e os achados patológicos de lesão pulmonar⁽²⁰⁾ em modelos de inflamação induzidos por lipopolissacarídeos.

Em humanos, o estudo DARE-19⁽²¹⁾ forneceu informações fundamentais para apoiar o uso de inibidores de SGLT2 em doenças agudas importantes; a dapagliflozina reduziu numericamente as taxas de eventos do desfecho de prevenção primária (uma combinação de disfunção orgânica nova ou agravada ou morte) em pacientes internados com COVID-19 quando comparada ao placebo. Embora os resultados do estudo não tenham atingido a significância estatística no desfecho de eficácia, o uso da dapagliflozina foi bem tolerado, esteve associado a uma baixa taxa de cetoacidose diabética e não aumentou os eventos adversos graves, apesar das preocupações prévias.⁽²²⁾

O estudo DEFENDER (“Estudo Clínico RanDomizado Avaliando a Eficácia da Dapagliflozina em Pacientes IntErNaDos em Estado CRítico”) foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança do reposicionamento da dapagliflozina em pacientes críticos de diferentes causas com disfunção orgânica aguda.

MÉTODOS

O DEFENDER (identificador único do ClinicalTrials.gov NCT05558098) é um estudo de iniciativa do investigador, coordenado e patrocinado pela *Academic Research Organization* (ARO) do Hospital Israelita Albert Einstein, financiado por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) do Ministério da Saúde do Brasil.

O centro coordenador do estudo é responsável pela supervisão de todas as operações (atividades iniciais, assuntos regulatórios, gestão do centro, tratamento de dados e supervisão científica). O comitê executivo (CE) é composto de membros do centro coordenador e líderes acadêmicos responsáveis por supervisionar o andamento do estudo e por monitorar e considerar as recomendações do comitê de monitoramento de dados e segurança (DSMB - *data safety and monitoring board*). Os membros do CE também planejam publicações acadêmicas, redigem e revisam o manuscrito do estudo e apresentam os resultados do estudo em reuniões científicas. Para garantir a segurança dos participantes no estudo, os membros do DSMB são especialistas independentes nomeados para o comitê, a saber: Dr. Paul Young (presidente), intensivista e pesquisador clínico; Profa. Carol Hodgson, fisioterapeuta especialista em terapia intensiva e estudos clínicos; e Prof. Michael Bailey, bioestatístico.

O estudo está sendo conduzido conforme as diretrizes de Boas Práticas Clínicas. Antes do início do estudo ou da implementação de alterações, o protocolo do estudo e todas as emendas serão aprovados pelos Comitês de Ética de cada local participante. Os participantes ou seus representantes legais fornecerão consentimento informado antes da inscrição. Nos casos em que os participantes forem inicialmente considerados impossibilitados de dar consentimento devido ao comprometimento da capacidade de tomada de decisão, o consentimento será obtido novamente, depois que o participante recuperar a capacidade durante o período de seguimento do estudo (por exemplo, após a recuperação do *delirium*). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) contém todos os elementos obrigatórios (Resolução 466 de 2012) relacionados à pesquisa com

seres humanos, segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas. O desenho do estudo está em conformidade com a declaração *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT)⁽²³⁾ (Tabela 1S - Material Suplementar) e o registro do estudo contém todos os 24 itens do *World Health Organization Trial Registration DataSet*.

Objetivo do estudo

O objetivo primário é avaliar se o uso da dapagliflozina em pacientes com doença crítica e disfunção orgânica aguda melhora o desfecho hierárquico de mortalidade hospitalar, início da terapia renal substitutiva (TRS) e tempo de internação hospitalar. Os objetivos secundários são avaliar o efeito da dapagliflozina nos componentes individuais do desfecho hierárquico (mortalidade hospitalar, início da TRS e tempo de internação hospitalar) e nos desfechos centrados no paciente (dias sem internação hospitalar e na UTI e dias sem suporte de órgãos).

Desenho e população do estudo

O DEFENDER é um estudo de iniciativa do investigador, multicêntrico, randomizado, aberto, de fase 2/3. Os participantes aptos deverão ter 18 anos de idade ou mais, estar internados em UTI com duração prevista de internação > 48 horas na opinião do médico assistente e com pelo menos uma disfunção orgânica (hipotensão, sinais de lesão renal aguda e/

ou necessidade de novo uso de cateter nasal de alto fluxo para ventilação não invasiva ou invasiva). Os pacientes estarão aptos a participar dentro de 24 horas após o início da disfunção orgânica. Os principais critérios de exclusão são idade < 18 anos, gravidez, doença renal em estágio terminal em diálise de manutenção, admissão planejada à UTI após cirurgia eletiva, uso de dapagliflozina ou de outros inibidores de SGLT2, jejum total e *diabetes mellitus* tipo 1 ou histórico de cetoacidose diabética. A lista completa dos critérios de inclusão e exclusão consta da tabela 1. Os pesquisadores e a equipe do local serão incentivados a fazer uma triagem diária de todos os leitos da UTI para identificar possíveis participantes.

Procedimentos do estudo

Intervenções

Os pacientes aptos serão randomizados 1:1 ao tratamento com 10mg de dapagliflozina mais o cuidado habitual de terapia intensiva ou apenas o cuidado habitual (Figura 1). A randomização é realizada de forma centralizada por meio do sistema *Research Electronic Data Capture* (REDCap),⁽²⁴⁾ estratificado por local de estudo com blocos de tamanhos variáveis de 4, 8 e 12. O centro de coordenação gerou uma lista de randomização confidencial. Como se trata de um estudo aberto, não serão realizados procedimentos para cegar a equipe do centro, a equipe do estudo e nem os médicos envolvidos na assistência ao paciente.

Tabela 1 - Critérios de seleção

Critérios de inclusão
1. Pacientes internados em unidade de terapia intensiva com tempo de internação previsto de pelo menos 48 horas na opinião do médico assistente
2. Pacientes com pelo menos uma disfunção orgânica, definida por, pelo menos, um dos seguintes itens:
- Hipotensão (pressão arterial média < 65 mmHg ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou uso de vasopressores - norepinefrina, epinefrina, adrenalina ou vasopressina em qualquer dose)
- Sinais de lesão renal: diminuição do débito urinário nas últimas 6 horas (< 0,5mL/kg/hora nas últimas 6 horas) ou aumento da creatinina sérica em pelo menos 0,3mg/dL em relação à medição anterior
- Necessidade de novo uso de um cateter nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva
Critérios de exclusão
1. Gravidez
2. Idade inferior a 18 anos
3. Recusa do paciente ou do representante legal em participar
4. Doença renal em estágio final em diálise de manutenção
5. Internação planejada em terapia intensiva após cirurgia eletiva
6. Alergia conhecida à dapagliflozina
7. Uso anterior de dapagliflozina ou de outro inibidor de SGLT2
8. Jejum total, incapaz de receber o medicamento por VO ou enteral
9. Pacientes com o critério de inclusão número 2 por mais de 24 horas
10. Diabetes tipo 1 ou histórico de cetoacidose diabética

SGLT2 - cotransportador de sódio-glicose do tipo 2; VO - via oral.

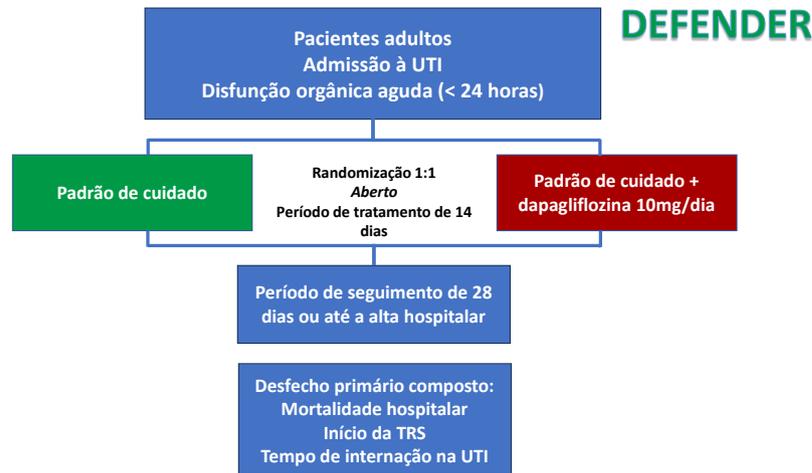


Figura 1 - Fluxograma e desenho do estudo DEFENDER.

UTI - unidade de terapia intensiva; TRS - terapia renal substitutiva

Todos os procedimentos do estudo serão realizados pela equipe do centro. Os pacientes do grupo intervenção receberão diariamente 10mg de dapagliflozina por 14 dias (ou até a alta da UTI, o que ocorrer primeiro). Os pacientes do grupo controle receberão um tratamento padrão de rotina. A dapagliflozina será iniciada no dia da randomização, de preferência pela manhã, sem jejum, por via oral para todos os participantes que conseguirem engolir comprimidos. Aos participantes que não conseguirem ingerir medicamentos orais a dapagliflozina será administrada por via enteral (sonda orogástrica, sonda oroenteral, gastrostomia e jejunostomia, se houver) após maceração e diluição em água.

A dapagliflozina só deve ser suspensa nas seguintes situações:

- Necessidade de jejum absoluto e/ou impossibilidade de acessar a via enteral para medicação.
- Ocorrência de cetoacidose diabética euglicêmica, definida por acidose metabólica de metabólica de ânion gap elevado e presença de corpos cetônicos na urina.
- Mais de um episódio de hipoglicemia grave ($\leq 50\text{mg/dL}$) durante o uso do medicamento.
- Retirada do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Suspeita de reação alérgica à dapagliflozina, bem como outras reações idiossincráticas ao medicamento, como a síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*);
- Início da terapia substitutiva renal.

Cuidado habitual

Espera-se que os centros de estudo e os pesquisadores forneçam o manejo ideal aos pacientes críticos, conforme o consenso e as diretrizes brasileiras e internacionais. Isso inclui, mas não se limita a, suporte ventilatório (oxigênio,

ventilação não invasiva, ventilação mecânica, entre outros), suporte hemodinâmico (vasopressores e inotrópicos), TRS (hemodiálise, hemofiltração, hemodiafiltração, entre outros), profilaxia de tromboembolismo venoso profundo, *delirium*, sedação e controle da dor. Todos os cuidados com os participantes, exceto a medicação do estudo, serão determinados exclusivamente pela equipe de saúde local.

Monitoramento de eventos adversos

Os centros de estudo e os pesquisadores receberão recomendações específicas quanto ao controle cuidadoso da glicemia, distúrbios ácido-base e função renal durante o estudo para minimizar os riscos relacionados ao inibidor de SGLT2. O controle glicêmico deve ser realizado conforme as diretrizes institucionais de cada centro de estudo em todos os participantes. O protocolo do estudo recomenda que os participantes sejam monitorados pelo menos a cada 6 horas quanto à glicemia, usando glicosímetros à beira de leito ou amostras venosas/arteriais, até que se recuperem de todas as disfunções orgânicas. No caso de participantes instáveis que necessitem de vasopressores ou inotrópicos ou que estejam em ventilação mecânica invasiva, recomenda-se o controle da glicemia pelo menos a cada 2 horas, sendo altamente recomendado o controle a cada hora, com meta de glicemia abaixo de 180mg/dL. O manejo de episódios hiperglicêmicos deve ser feito preferencialmente por meio de uma bomba de insulina intravenosa para participantes instáveis ou ventilados mecanicamente ou com insulina intermitente (intravenosa ou subcutânea) nos demais participantes. A ingestão diária mínima de carboidratos foi estabelecida em 100g de glicose por dia para todos os participantes, considerando todas as infusões. Os níveis de creatinina e a análise de gases sanguíneos (pH, bicarbonato, hiato aniônico e excesso de

base) serão controlados diariamente durante os primeiros 5 dias de seguimento do estudo.

Seguimento do estudo

Os participantes serão seguidos por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. O grupo intervenção será avaliado quanto à adesão ao medicamento do estudo diariamente, dos dias 1 ao 14. A adesão aos parâmetros laboratoriais obrigatórios (creatinina sérica e análise de gases sanguíneos) será avaliada diariamente nos dias 1 a 5, tanto para o grupo intervenção quanto para o grupo controle.

Coleta e tratamento de dados

A equipe de pesquisa treinada dos centros de estudo usará o sistema REDCap para coleta de dados. Os dados dos critérios de seleção que não forem atendidos serão coletados como registros de triagem. No momento da randomização, serão coletadas informações demográficas, comorbidades, medicamentos concomitantes, motivo da admissão à UTI e gravidade da doença. A coleta de dados diária incluirá informações de adesão ao tratamento, análise de gases sanguíneos e creatinina sérica. Os formulários de análise de gases sanguíneos conterão os intervalos de possíveis valores de pH, bicarbonato e excesso de base. As informações dos resultados do estudo serão coletadas no 28º dia ou na alta hospitalar. No decorrer do estudo, serão coletados eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial.

Para garantir a qualidade e a confidencialidade dos dados, os pesquisadores e a equipe do estudo receberão treinamento sobre a coleta de dados, incluindo um ambiente de treinamento dedicado no sistema eletrônico de captura de dados que registrará informações não identificadas dos participantes do estudo. O centro de coordenação verificará os dados semanalmente, e os centros de estudo receberão um relatório mensal quanto à qualidade dos dados. O monitoramento remoto e no local será realizado durante o estudo. Planejamos recrutar 500 participantes em pelo menos 20 UTIs brasileiras.

Desfechos do estudo

Desfecho primário

O desfecho primário é um composto hierárquico de mortalidade hospitalar, início de TRS e tempo de internação na UTI até 28 dias após a randomização, censurado na alta hospitalar. O tempo de internação na UTI é definido como o número total de dias de calendário (sem frações) na UTI desde a randomização até a alta hospitalar.

Desfechos secundários

Os desfechos secundários são mortalidade hospitalar, início de TRS, dias sem internação na UTI, dias sem internação hospitalar, dias sem vasopressor, dias sem ventilação mecânica e dias sem TRS até 28 dias após a randomização, censurados na alta hospitalar. Considera-se que os dias sem vasopressores e sem ventilação mecânica dias em que o uso destas terapias foi de 6 horas ou menos em 1 dia de calendário.

Os desfechos de dias sem internação na UTI, dias sem internação hospitalar, dias sem vasopressor, dias sem ventilação mecânica e dias sem TRS são definidos como o número de dias vivos e sem cada um dos componentes, medidos em uma escala ordinal de zero a 29, em que valores mais altos indicam um resultado mais favorável. Um valor igual a zero será atribuído aos participantes que falecerem antes da alta hospitalar. Os participantes que receberem alta antes do 28º dia serão considerados livres dos desfechos da alta hospitalar até o 28º dia.

Desfechos de segurança

Embora as metanálises de grandes estudos randomizados controlados por placebo de inibidores de SGLT2 tenham constatado que o uso dessa classe de medicamentos é geralmente seguro, com baixa ocorrência de cetoacidose diabética (0,3%)⁽²⁵⁾ e nenhum risco aumentado de lesão renal aguda, hipoglicemia ou hipotensão,⁽²⁶⁾ o estudo DEFENDER será o primeiro a avaliar o uso de um inibidor de SGLT2 em pacientes críticos sem COVID-19. Portanto, um dos principais aspectos do estudo é monitorar de perto os possíveis eventos adversos.

Todos os eventos adversos graves serão prontamente relatados pelos centros de estudo. Além disso, coletaremos informações de eventos adversos de interesse especial, incluindo aumento da transaminase hepática (mais de três vezes acima da faixa de referência), lesões cutâneas, hipoglicemia, infecção do trato urinário, infecção da corrente sanguínea e cetoacidose diabética, independentemente de sua gravidade e avaliação de causalidade. Os participantes receberão dapagliflozina em um ambiente rigorosamente monitorado, o que permite a identificação e o manejo oportunos de possíveis eventos adversos. Os distúrbios ácido-base e a função renal serão monitorados durante os primeiros 5 dias de seguimento do estudo.

Considerações estatísticas

Análise estatística planejada

A análise do desfecho primário será conduzida usando o método *win ratio* (WR) não pareado,⁽²⁷⁾ conforme proposto

por Pocock et al.,⁽²⁸⁾ e o desfecho primário composto hierárquico de (1) mortalidade hospitalar, (2) início da TRS e (3) tempo de internação na UTI (dias). O WR será avaliado comparando-se todos os pares possíveis de participantes dos grupos intervenção e controle de forma pareada e decrescente. Será utilizada uma estrutura em nós com base em uma árvore de decisão em cada nível de comparação, com definições de “vitória” ou “derrota” se um participante do par tiver um desfecho melhor do que o outro ou, caso contrário, uma pontuação “empate”. A mortalidade hospitalar será o primeiro nível de comparação e, por refletir a maior importância desse desfecho, as comparações pareadas em que ambos os participantes morrem serão consideradas como “empate” precoce. Se ambos os participantes sobreviverem, avançam para o segundo nível da hierarquia, para comparar o início da TRS. Se ambos os participantes não precisarem de TRS, ou se ambos precisarem, o par passa para o terceiro nível, para comparar o tempo de internação na UTI. Em relação

ao desfecho de tempo de internação na UTI, considera-se “vencedor” o par com menor tempo de internação. A figura 2 mostra a estrutura das três comparações aos pares segundo a hierarquia do desfecho primário composto.

O WR é calculado como a razão do número total de “vitórias” entre os grupos intervenção e controle, e $WR > 1,0$ indica resultado melhor no grupo intervenção. Os intervalos de confiança de 95% (IC95%) do WR serão calculados por *bootstrapping* com base em 10 mil amostras, e os IC95% que não incluírem a unidade (1,0) serão considerados estatisticamente significativos.

Os desfechos secundários binários serão analisados usando-se um modelo de regressão logística hierárquica bayesiana. O modelo incluirá o grupo de estudo como preditor e será ajustado conforme o centro de pesquisa do estudo, a idade, a suspeita clínica de sepse, o uso de vasopressores e a ventilação mecânica no momento da randomização. Para isso, utilizaremos um *prior* neutro de

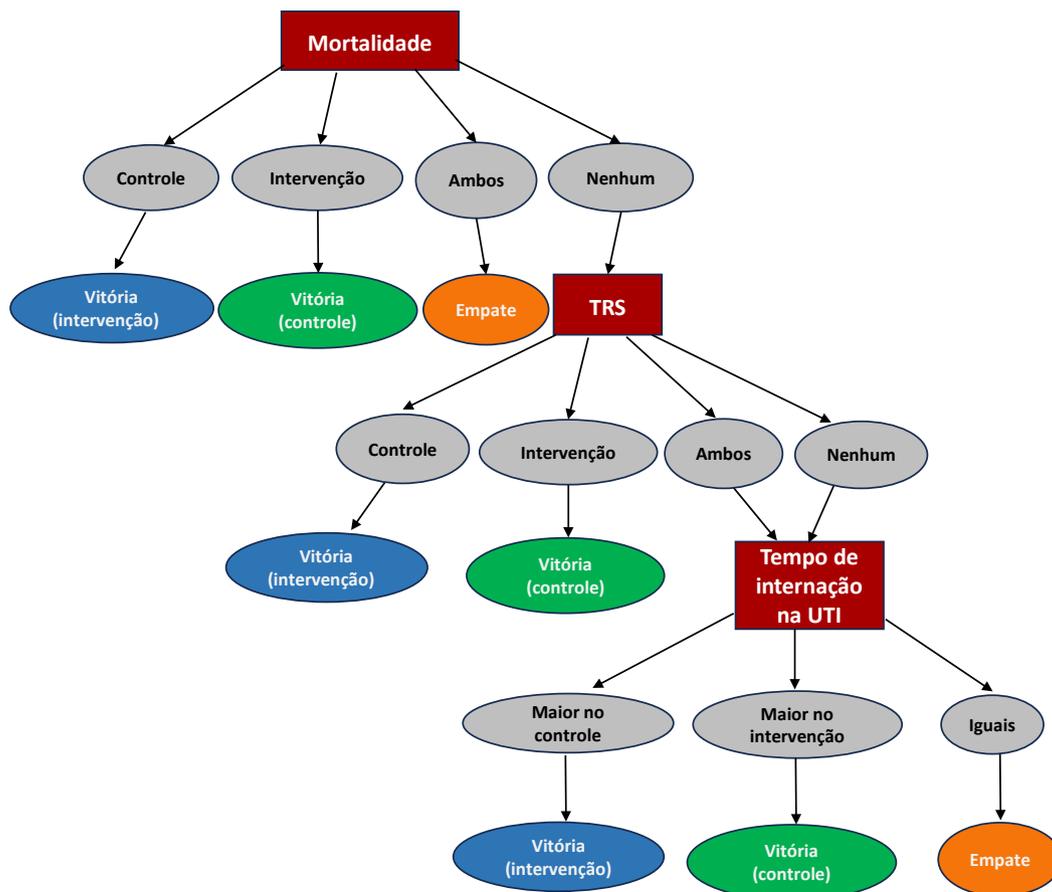


Figura 2 - Fluxograma do *win ratio* segundo a hierarquia do desfecho primário.

O fluxograma ilustra como a comparação é feita com cada possível par de sujeitos, com um participante do grupo dapagliflozina e um do grupo controle. O primeiro nó representa a comparação da mortalidade hospitalar do par e, se ambos os participantes morrerem durante o estudo, o resultado será considerado um “empate” precoce, e a comparação é concluída. Se ambos os participantes sobreviverem, eles passarão ao segundo nó para comparação do início da terapia renal substitutiva. Se ambos os participantes não necessitarem de terapia renal substitutiva, ou se ambos necessitarem, o par é transferido para o terceiro nó, para comparar o tempo de internação na unidade de terapia intensiva. Se o número de dias de internação na unidade de terapia intensiva for equivalente entre os dois participantes, a comparação será classificada como “empate”.

TRS - terapia renal substitutiva; UTI - unidade de terapia intensiva.

força moderada⁽²⁹⁾ e distribuição normal, centrada em uma razão de chances (RC) de 1,0 e desvio-padrão de 0,35, o que corresponde a uma probabilidade de 95% de que o efeito (RC) esteja dentro do intervalo de 0,5 a 2,0. A superioridade do grupo dapagliflozina em relação ao grupo controle será determinada se a distribuição posterior da RC ajustada (RCa) abaixo de 1,0 [Pr (RCa < 1,0)] for superior a 95%. Os resultados serão apresentados como a distribuição posterior da RCa (em escala logarítmica), um intervalo de credibilidade de 95% e a probabilidade de a RCa ser menor que 1,0.

Os dias sem internação na UTI, os dias sem internação no hospital, os dias sem vasopressor, os dias sem ventilação mecânica e os dias sem TRS também serão analisados com um modelo ordinal hierárquico bayesiano, usando as mesmas covariáveis do modelo de desfechos binários. A análise exploratória da análise frequentista para desfechos secundários também será realizada, e não serão apresentados valores de p. Os desfechos binários serão analisados por meio de um modelo de regressão logística, com as mesmas covariáveis dos modelos bayesianos, e os dados serão apresentados como RCa, RC bruta e respectivos IC95%. Em relação aos desfechos nos dias sem tratamento, as diferenças de tratamento serão calculadas usando o método Hodges-Lehmann e apresentadas como a diferença em dias e o IC95%.

Todas as análises primárias, secundárias e de segurança obedecerão ao princípio da intenção de tratar. Uma análise de segurança de sensibilidade também será realizada em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de dapagliflozina (população de segurança). Os detalhes completos de todas as análises planejadas são fornecidos na versão 1.0 do Plano de Análise Estatística (Material Suplementar). Todas as análises serão realizadas com o *software* R (*R Project for Statistical Computing*).

Análise de subgrupo

Em relação aos desfechos primário e secundário, foram planejadas as seguintes análises de subgrupo relevantes: suspeita clínica de sepse na randomização (sim/não), *diabetes mellitus* (sim/não), creatinina sérica na inclusão (< 1,5mg/dL, 1,5 - 3,0mg/dL e > 3,0mg/dL), motivo cardiovascular para admissão à UTI (sim/não) e idade (< 65 e ≥ 65 anos). A análise estratificada do WR será realizada em cada estrato de subgrupo. Os IC95% serão calculados por *bootstrapping* de 10 mil amostras para cada análise, e serão considerados estatisticamente significativos os IC95% que não incluírem a unidade (WR = 1,0). Também realizaremos outras análises dos desfechos secundários em cada subgrupo usando os mesmos modelos bayesianos e análise frequentista exploratória.

Poder e tamanho da amostra

Estimamos que um tamanho de amostra de 500 participantes forneceria pelo menos 85% de poder para detectar um WR e respectivo IC95% acima de 1. Esse cálculo foi feito com base nas seguintes premissas: (1) redução absoluta de 2% na mortalidade hospitalar, de 30 para 28% com a dapagliflozina; (2) redução absoluta de 3% no início da TRS, de 10 para 7% com a dapagliflozina; e (3) redução média na internação em UTI de 0,5 dia com a dapagliflozina. A estimativa foi obtida após a realização de 10 mil simulações em amostras de 500 participantes usando essas premissas e IC95% obtidos por *bootstrapping*. A figura 3 mostra os resultados dos limites inferiores obtidos dos IC95% dos valores do WR dessas simulações.

Análise interina e Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança

O DSMB analisa regularmente os dados não cegos a nível de paciente durante o estudo para garantir a segurança dos participantes. A primeira análise de segurança ocorreu em 27 de março de 2023, após a inscrição de cem participantes. A análise interina ocorrerá quando metade do tamanho da amostra (n = 250) tiver sido inscrita e seguida por pelo menos 14 dias. Para essa análise específica, o recrutamento para o estudo será interrompido por 4 semanas e será retomado somente após deliberação do DSMB. Outra análise de segurança está prevista para ocorrer após a inclusão de 375 participantes. O único objetivo da análise interina é avaliar a segurança, e o estudo não será interrompido por benefício ou futilidade. A frequência da análise interina de segurança pode ser alterada se os membros do DSMB considerarem apropriado.

Na análise interina, o DSMB empregará a estrutura bayesiana (regressão logística simples) para avaliar a distribuição de probabilidade posterior de dano (RC > 1,0) para mortalidade hospitalar e início de TRS. Se essa probabilidade for maior que 80%, o DSMB recomendará a interrupção do estudo. Os danos também serão avaliados em dois subgrupos principais: participantes com hipotensão ou lesão renal aguda no momento da randomização. Se a probabilidade de dano for maior que 80% em qualquer um dos subgrupos, o DSMB recomendará excluí-los do estudo.

A critério de qualquer membro do DSMB, poderão ser convocadas novas análises interinas se surgirem novos dados científicos ou preocupações durante o estudo, principalmente quanto aos braços de uso de inibidores de SGLT2 em andamento nos estudos de plataforma ACTIV-4A (NCT04505774) e RECOVERY (NCT04381936). Conforme a interpretação e a qualidade dos dados, o número

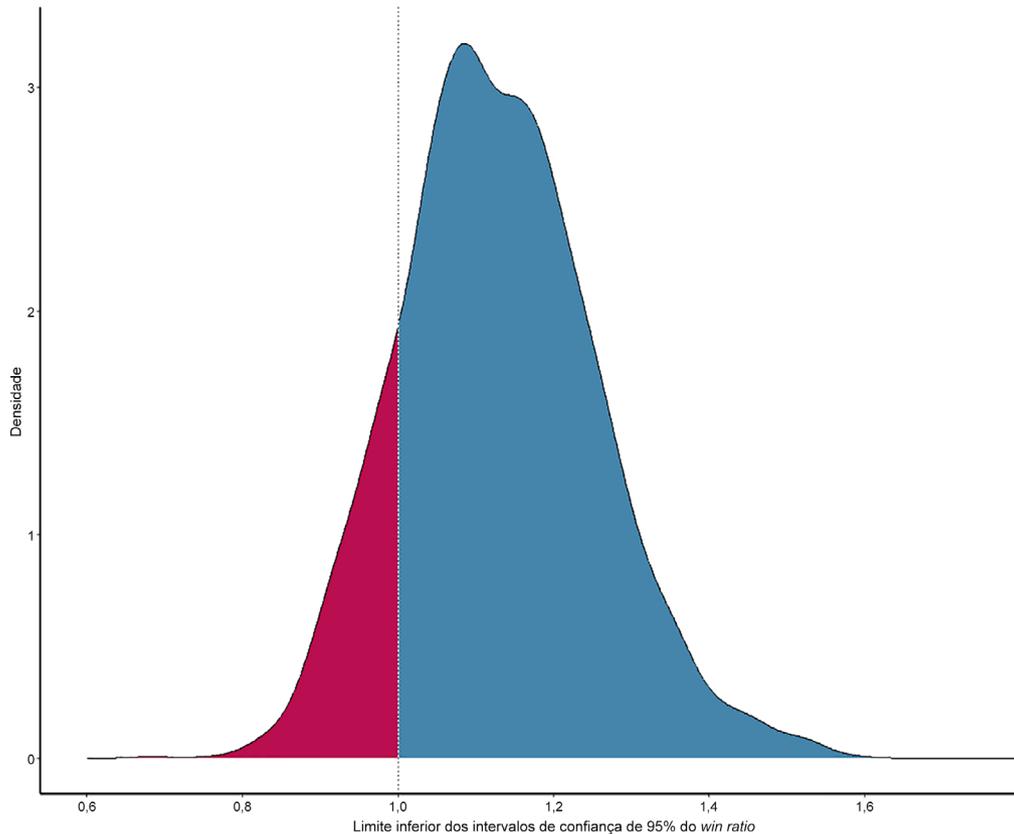


Figura 3 - Limite inferior dos intervalos de confiança de 95% dos *win ratios* obtidos a partir de 10 mil simulações em amostras de 500 pacientes.

O gráfico de densidade mostra a distribuição dos limites inferiores dos valores de *win ratio* de 10 mil simulações, com o intervalo de confiança de 95% obtido após 1.000 *bootstraps* a partir dos dados simulados. A linha tracejada indica *win ratios* com intervalos de confiança de 95% acima de 1,0. A área azul representa simulações em que o intervalo de confiança de 95% do *win ratio* foi maior que 1,0, enquanto a área vermelha representa simulações em que o intervalo de confiança de 95% foi menor que 1,0.

de eventos e outros fatores, o DSMB pode recomendar modificações no protocolo (por exemplo, alterações nos critérios de inclusão/exclusão), suspensão ou término do estudo e aconselhar o CE. No entanto, todas as decisões definitivas relacionadas à condução do estudo ficarão a critério do CE.

Situação atual

O primeiro participante foi randomizado em novembro de 2022, e, atualmente, há 14 centros ativos e 13 centros participantes. A lista de centros ativos e participantes é atualizada mensalmente e pode ser acessada publicamente na página do estudo em clinicaltrials.gov.

DISCUSSÃO

O DEFENDER será o primeiro estudo a testar a hipótese de que os inibidores de SGLT2 podem reduzir a disfunção orgânica e a mortalidade de doenças críticas de diferentes etiologias. Essa abordagem é diferente da de diversos outros ECRs que não conseguiram demonstrar desfechos favoráveis

em pacientes de UTI, como o uso de vitamina C⁽³⁰⁻³²⁾ e estatinas para sepse,⁽³³⁾ probióticos para pneumonia associada à ventilação mecânica,⁽³⁴⁾ entre outros.⁽³⁵⁾

Os inibidores de SGLT2 foram usados em mais de 45 mil participantes em mais de 13 estudos de grande escala, e as evidências sugerem, de forma contundente, que os benefícios cardiovasculares e renais superam o baixo risco de danos graves.⁽²⁵⁾ É biologicamente plausível que os efeitos dos medicamentos dessa classe possam influenciar positivamente as vias de disfunção orgânica durante a doença crítica aguda.⁽³⁶⁾ Além disso, o início dos inibidores de SGLT2 em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda durante ECRs e controlados por placebo foi seguro e não aumentou o risco de hipotensão, hipoglicemia ou lesão renal aguda.⁽²⁶⁾

Considerando-se que esta é a primeira vez que os inibidores de SGLT2 serão usados em pacientes de UTI geral, implementamos uma série de medidas de segurança para minimizar os possíveis riscos e danos evitáveis aos participantes atuais e futuros do estudo, o que permitirá

uma compreensão abrangente do perfil de risco/benefício da dapagliflozina em pacientes críticos. Em conclusão, o DEFENDER apresenta uma nova abordagem de avaliação do potencial dos inibidores de SGLT2 na redução da disfunção orgânica e da mortalidade em pacientes críticos e fornecerá informações valiosas para futuros estudos nessa população.

Financiamento: Este estudo é financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS). O financiador aprovou o protocolo, mas não está envolvido na execução, na coleta de dados, na análise estatística e nem em qualquer outro aspecto do presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Crawford AM, Shiferaw AA, Ntambwe P, Milan AO, Khalid K, Rubio R, et al. Global critical care: a call to action. *Crit Care*. 2023;27(1):28.
2. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148-58.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi J, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CS, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
6. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CS, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJ, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JF, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.
7. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74.
8. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JF, McMurray JJ, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
9. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
10. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-34.
11. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
12. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-5.
13. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1115-22.
14. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138.
15. Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC, Ye Y. Combined SGLT2 and DPP4 inhibition reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(2):135-45.
16. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6.
17. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3231-7.
18. Mazer CD, Hare GM, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704-7.
19. Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Soni S, Dyck JR. Empagliflozin suppresses inflammation and protects against acute septic renal injury. *Inflammopharmacology*. 2021;29(1):269-79.
20. Niu Y, Chen Y, Sun P, Wang Y, Luo J, Ding Y, et al. Intragastric and atomized administration of canagliflozin inhibit inflammatory cytokine storm in lipopolysaccharide-treated sepsis in mice: a potential COVID-19 treatment. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107773.
21. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RH, Oscarsson J, Gasparian SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):586-94.
22. Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL, Bozkurt B, Buse JB, Heerspink HL, et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: a perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(11):2071-80.
23. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
24. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
25. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on

- kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-801.
26. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):20.
 27. Redfors B, Gregson J, Crowley A, McAndrew T, Ben-Yehuda O, Stone GW, et al. The win ratio approach for composite endpoints: practical guidance based on previous experience. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4391-9.
 28. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33(2):176-82.
 29. Zampieri FG, Casey JD, Shankar-Hari M, Harrell FE Jr, Harhay MO. Using bayesian methods to augment the interpretation of critical care trials. An overview of theory and example reanalysis of the alveolar recruitment for acute respiratory distress syndrome trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):543-52.
 30. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, Cook DJ, Battista MC, Day AG, Guyatt GH, Kanji S, Parke R, McGuinness SP, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Annane D, Cohen D, Arabi YM, Bolduc B, Marinoff N, Rochweg B, Millen T, Meade MO, Hand L, Watpool I, Porteous R, Young PJ, D'Aragon F, Belley-Cote EP, Carbonneau E, Clarke F, Maslove DM, Hunt M, Chassé M, Lebrasseur M, Lauzier F, Mehta S, Quiroz-Martinez H, Rewa OG, Charbonney E, Seely AJ, Kutsogiannis DJ, LeBlanc R, Mekontso-Dessap A, Mele TS, Turgeon AF, Wood G, Kohli SS, Shahin J, Twardowski P, Adhikari NKJ; LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2387-98.
 31. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, Deane AM, Shehabi Y, Hajjar LA, Oliveira G, Udy AA, Orford N, Edney SJ, Hunt AL, Judd HL, Bitker L, Cioccarl L, Naorungroj T, Yanase F, Bates S, McGain F, Hudson EP, Al-Bassam W, Dwivedi DB, Peppin C, McCracken P, Orosz J, Bailey M, Bellomo R; VITAMINS Trial Investigators. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(5):423-31.
 32. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-70.
 33. Deshpande A, Pasupuleti V, Rothberg MB. Statin therapy and mortality from sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2015;128(4):410-7.e1.
 34. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, Arabi YM, Heels-Ansdell D, Thabane L, Lamarche D, Surette M, Zytaruk N, Mehta S, Dodek P, McIntyre L, English S, Rochweg B, Karachi T, Henderson W, Wood G, Ovakim D, Herridge M, Granton J, Wilcox ME, Goffi A, Stelfox HT, Niven D, Muscedere J, Lamontagne F, D'Aragon F, St-Arnaud C, Ball I, Nagpal D, Girard M, Aslanian P, Charbonney E, Williamson D, Sligl W, Friedrich J, Adhikari NK, Marquis F, Archambault P, Khwaja K, Kristof A, Kutsogiannis J, Zarychanski R, Paunovic B, Reeve B, Lellouche F, Hosek P, Tsang J, Binnie A, Trop S, Loubani O, Hall R, Cirone R, Reynolds S, Lysecki P, Golan E, Cartin-Ceba R, Taylor R, Cook D; Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial (PROSPECT) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(11):1024-33.
 35. Santacruz CA, Pereira AJ, Celis E, Vincent JL. Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A systematic review. *Crit Care Med*. 2019;47(12):1680-91.
 36. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.