



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA
EM CLÍNICA MÉDICA**

Felipe Alencar Monteiro Borges

**A AÇÃO NO PERFIL GLICÊMICO E O BENEFÍCIO CARDIORRENAL
DOS INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2**

Brasília

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Cutter BORGES, Felipe Alencar Monteiro

A Ação no Perfil Glicêmico e o Benefício Cardiorrenal dos Inibidores do Co-transportador Sódio-Glicose 2. Felipe Alencar Monteiro Borges. Brasília: Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília, 2022.

22 páginas

1. ISGLT 2. Diabetes Mellitus 3. Insuficiência Cardíaca. 4. Risco Cardiovascular. 5. Doença Renal Crônica.
I. Felipe Alencar Monteiro Borges. II. Lidiana Bandeira Santana.

ISGLT 2

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste Trabalho de Conclusão de Curso, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Felipe Alencar Monteiro Borges

A AÇÃO NO PERFIL GLICÊMICO E O BENEFÍCIO CARDIORRENAL DOS
INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Comissão de Residência Médica (COREME) do
Hospital Universitário de Brasília (HUB) como
requisito parcial para obtenção do título de
Especialista em Clínica Médica, sob orientação da
Dra. Lidiana Bandeira Santana.

Data de aprovação: ____ / ____ / ____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília
2022

RESUMO

BORGES, Felipe Alencar Monteiro. *A ação no perfil glicêmico e o benefício cardiorenal dos Inibidores do Co-transportador Sódio-Glicose II (ISGLT II)*. Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Programa de Residência Médica, Brasília – 2022.

O Diabetes Mellitus (DM) e suas complicações agudas e crônicas representam grande problema e gasto à saúde pública brasileira. O aumento da incidência do diabetes e o aumento da expectativa de vida desses pacientes, em decorrência das novas terapias atuais, reforçam a necessidade de se desenvolverem novas drogas, seguras e acessíveis à população geral, capazes de reduzir a mortalidade geral deste grupo de pacientes, bem como de prevenir e desacelerar as complicações associadas ao DM.

Neste sentido, os ISGLT 2 tem se destacado como droga inovadora no tratamento do DM. Tem crescido o numero de estudos publicados que reforçam as ações benéficas dessa classe de drogas além do controle glicêmico. Podemos destacar a ação cardiovascular dos ISGLT 2 favorecendo a redução da pressão arterial; melhora da função cardíaca com inibição do remodelamento cardíaco; discreta redução ou ação neutra no peso corporal, além da promoção da lipólise e cetogênese. Acrescido a esses benefícios, é demonstrado a redução da proteinúria e dano renal glomerular. Dessa forma, o advento dos ISGLT2 tem proporcionado redução global do risco cardiovascular; controle da progressão e descompensação da Insuficiência Cardíaca (IC) em pacientes portadores de IC de Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e nefroproteção em pacientes com albuminúria.

Vale destacar que os estudos trazem evidências de segurança em grupos de pacientes com menor risco para determinado evento adverso, ou seja, antes de indicar determinada droga deve ser avaliado se há maior risco pré-existente de amputações ou fraturas; se há risco aumentado de infecções genito-urinárias e/ou se há presença de condições predisponentes a cetoacidose diabética. O desafio segue, também, no sentido de promover o maior e mais fácil acesso a estas drogas, ainda com valores comerciais elevados, a fim de expandir os estudos e explorar todos os possíveis benefícios de seu uso aos usuários do sistema privado e público de saúde do Brasil.

Palavras-chave: ISGLT2. Diabetes *Mellitus*. Risco Cardiovascular. Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

BORGES, Felipe Alencar Monteiro. *The action on glucose levels and the cardiorenal benefits of the sodium-glucose cotransporter II inhibitors*. Final paper from Medical Residency Program - Internal Medicine specialization, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Medical Residency Program, Brasília - 2022

The Diabetes and its acute and chronic complications represent a huge social and financial problem to Brazil's public health care system. The increase of diabetes incidence and life expectancy, due to the new therapies, reinforces the need of new-accessible drugs, able to reduce mortality in this group, as well as prevent and slow down its long-time complications.

By this meaning, the ISGLT II have urged as a new powerful drug on Diabetes treatment. New studies have shown a benefic action of these drugs beyond the glycemic control. In highlight we have the cardiovascular benefits reducing blood pressure, low variability on body weight, besides promoting lipolysis and ketogenesis. Beyond that, the IGLT 2 have shown reduction on the cardiovascular risk, slowing down the progression and preventing decompensations of the Heart Failure on patients with Reduced Ejection Fraction and nephroprotection in patients with albuminuria.

It is also important to notice that those studies have shown efficiency and safety considering a low risk group of patients for pre-determined outcomes, that means that before prescribing that drug it should be considered the risk of amputation and fractures, genitourinary infections and/or predisposing conditions to diabetic ketoacidosis. The challenge also persists when there's the need to improve the access to the medication, still with high commercial values, in way to expand the studies e its benefits to Brazilian patients from public and private health care system.

Keywords: SGLT2i. Diabetes. Cardiovascular risk. Heart Failure.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	5
2- MATERIAIS E MÉTODOS	6
3- DISCUSSÃO	
3.1 - Os Inibidores Seletivos dos Cotransportadores Sódio-Glicose 2	6
3.1.1 - Farmacocinética e Farmacodinâmica	7
3.2 - Aplicabilidade Clínica	8
3.2.1 – Benefícios no Diabetes e Efeitos Adversos	8
3.2.2 – Ação na Doença Renal do Diabetes e Controle da Microalbuminúria	
Não Relacionada ao Diabetes	10
3.2.3 – Ação no Sistema Cardiovascular	12
3.2.3.1 – Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida (ICFER)	13
3.2.3.2 – Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada (ICFER)	15
3.3 – Custos e Acessibilidade à Medicação	16
4 – CONCLUSÃO	17
5- REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença sistêmica, caracterizada por hiperglicemia promovida por múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Entre os mecanismos principais se destacam o defeito na secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e a resistência à ação periférica da insulina no tecido adiposo e musculatura esquelética. Há a participação de outros órgãos e sistemas contribuindo para prejuízo na homeostase da glicose, como as células α pancreáticas, o fígado, o rim, o intestino e o cérebro. Além disso, tem crescido as evidências da participação de outros fatores como a disfunção mitocondrial no desenvolvimento do diabetes.⁴⁵

O envolvimento sistêmico do diabetes promove disfunção endotelial, além inflamação e dislipidemia, facilitando o desenvolvimento da aterosclerose e favorecendo a doença cardiovascular. Outros órgãos e sistemas também são afetados, com destaque para a retina, néfrons e nervos periféricos.^{5 6}

Atualmente, o diabetes afeta mais de 415 milhões de adultos no mundo, enquanto estima-se que em 2040, cerca de 642 milhões de pessoas serão portadores da doença, representando 10,4% da população mundial. No Brasil, cerca de 16,8 milhões de brasileiros possuem o diagnóstico de DM, entre faixas etárias que variam de 20-79 anos.^{8 34}

Por possuírem fatores de risco semelhantes, é comum ao diagnóstico de DM, a identificação de outras comorbidades, como obesidade/sobrepeso, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, hiperuricemia, insuficiência cardíaca (IC) e/ou doença renal crônica (DRC), determinando um maior risco cardiovascular a este grupo de doentes.^{4 5} A associação entre o DM e outras comorbidades eleva a taxa de mortalidade destes pacientes em até 132% ao ano, prioritariamente secundária a causas cardiovasculares. Entre as principais causas de óbito, destacam-se o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e os Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE), que acometem 5x mais pacientes diabéticos do que não-diabéticos.³⁴

Cabe lembrar que cerca de 8 em cada 1000 diabéticos durante um ano desenvolverão complicações agudas relacionadas a um tratamento inadequado do DM. Da mesma forma, cerca de 30 a cada 100 dos pacientes com DM desenvolverão, durante sua vida, complicações crônicas relacionadas à doença, como nefropatia, retinopatia, cardiopatia e/ou neuropatia diabética. Tais complicações, agudas ou crônicas, resultam em um elevado número de

hospitalizações por ano em pronto atendimentos, enfermarias e UTIs e representam um elevado gastos ao serviço público e privado de saúde.^{8 9 31}

Por outro lado, tem crescido interesse pelo desenvolvimento de drogas anti-hiperglicemiantes que tenham abrangência em outros mecanismos fisiopatológicos do diabetes, buscando não apenas o melhor controle glicêmico, como a redução na incidência de complicações agudas, crônicas micro e macrovasculares. Nesse contexto, destacam-se cada vez mais a classe dos inibidores de SGLT2 e sua ação em controle glicêmico, redução do risco cardiovascular e nefroproteção.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através de uma revisão da literatura. Foram revisados estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de coorte, caso controle, transversais, bem como relatos de caso e diretrizes brasileiras. Utilizou-se como base de dados para busca de artigos as plataformas on-line PUBMED, MEDLINE, LILACS e SCIENCE além de plataformas do Ministério da Saúde. Foram adotados os seguintes critérios para seleção dos artigos: todas as categorias de artigos com resumos e textos completos disponíveis para análise; publicados nos idiomas português e inglês; entre o período de 2000 a 2022 e artigos que continham em seus títulos e/ou resumos as palavras-chave ISGLT2 / Diabetes *Mellitus* / Risco Cardiovascular / Insuficiência Cardíaca.

3. DISCUSSÃO

3.1.1 – OS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2

Estudos observacionais^{46 18} e intervencionistas^{11 17 35 34 39} conduzidos após a aprovação dos inibidores de SGLT2 para controle glicêmico, demonstraram importantes efeitos secundários destas, como a redução do risco cardiovascular global¹¹; o alentecimento da progressão de doença renal^{17 35} e a redução da mortalidade dos pacientes diabéticos^{17 35}. Outros efeitos, como perda de peso, foram importantes achados destes estudos^{34 39}.

Entre as drogas da classe dos inibidores de SGLT2 temos a Dapaglifozina, Canaglifozina, Empaglifozina, Tofoglifozina, Luseoglifozina e Ipraglifozina. No Brasil, encontram-se disponíveis no mercado apenas a Dapaglifozina, Canaglifozina e Empaglifozina. ¹

3.1.2 – FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Participando na regulação da homeostase glicêmica, os Túbulos Contorcidos Proximais (TCP) agem reabsorvendo parte da glicose filtrada pelo sistema urinário. Cerca de 180g de glicose são filtradas diariamente pelos rins, sendo que 90% deste conteúdo é reabsorvido através dos co-transportadores de sódio-glicose 2 (SGLT 2) localizados no compartimento S1 do TCP, retornando então à circulação sanguínea. Já os co-transportadores de sódio-glicose 1 (SGLT 1) estão localizados no compartimento S2 do TCP e são responsáveis pela reabsorção dos 10% de glicose filtrada restante. ^{2 17}

Os inibidores da SGLT 2 atuam, portanto, inibindo a maior parte da reabsorção da glicose filtrada pelo complexo renal, que passa a ser excretada em grande quantidade – cerca de 70-80g/dia – como produto final da urina formada no Tubo Coletor. O processo resulta na excreção urinária de cerca de 280 – 320 kcal/dia devido a glicosúria induzida. ²

Mesmo diante de um indivíduo euglicêmico, com níveis séricos de glicemia em torno de 150 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1C) em torno de 6,5%, os ISGLT 2 demonstraram aumento significativo da glicosúria com conseqüente redução da glicemia sérica. A Dapaglifozina e a Empaglifozina foram as drogas que mais apresentaram aumento na fração de excreção urinária de glicose. ^{1 20 39}

Os ISGLT 2 demonstraram também importante ação na inibição do processo oxidativo da glicose sérica, promovendo a oxidação alternativa de lipídeos dentro dos adipócitos. Com aumento da oxidação graxa, ocorre redução da concentração intracelular de metabólitos tóxicos lipídicos (acetil-COA, diacilglicerol e ceramidas) com conseqüente redução da lipotoxicidade celular. Como efeito final, observou-se melhora da sensibilidade muscular à insulina e aumento da função das células beta pancreáticas. ^{2 17}

A glicosúria induzida somada à lipólise demonstrou efeito adicional na perda de peso, reduzindo também a rigidez endotelial e a pressão arterial, melhorando a performance muscular cardíaca e reduzindo o dano renal associado ao diabetes. ^{14 2 1}

3.2 – APLICABILIDADE CLÍNICA

3.2.1 – BENEFÍCIOS NO DIABETES E EFEITOS ADVERSOS

A redução nos níveis de hemoglobina glicada pode variar entre 0,4 – 1,1%, considerando o uso isolado da medicação². De acordo com as recomendações Diretriz Brasileira de Diabetes 2021⁴⁷, os inibidores de SGLT2 devem ser considerados opção como terapia dupla ou tripla em adultos não-gestantes com DM sem doença cardiovascular estabelecida e/ou sem doença renal estabelecida com benefício de redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos e benefício renal.⁴⁷ Para os adultos com DM e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, as diretrizes brasileiras recomendam o uso dos inibidores de SGLT2 como terapia inicial associado a metformina.⁴⁷ A ADA⁵⁰, por sua vez, recomenda o uso inicial de inibidores de SGLT2 independente da HBA1C basal, para adultos com DM não-gestantes com doença cardiovascular estabelecida ou indicadores de alto risco cardiovascular; para pacientes com insuficiência cardíaca e para pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) e albuminúria.

Devido a metabolização de lipídeos e a perda calórica urinária secundária à glicosúria, como mencionado previamente, os ISGLT2 apresentaram algum efeito na perda de peso e massa gorda. Estima-se uma redução de 2-3Kg de peso total com o uso da Dapaglifozina, podendo a perda de peso ser ainda maior caso haja associação com mudança de estilo de vida e hábitos alimentares⁴⁹. Comprovou-se também aumento da uricosúria, resultando na menor concentração sérica de ácido úrico, podendo esta redução alcançar até 13% do seu valor sérico inicial.^{6 42}

Em relação à hipertensão arterial sistêmica – doença associada ao DM em 90% dos casos – os ISGLT2 demonstraram capacidade de reduzir a pressão arterial sistólica em 2-3 mmHg, determinando consequentemente redução do risco cardiovascular global e da lesão glomerular pela componente da nefrosclerose hipertensiva.^{4 7 33}

Quanto ao perfil de segurança destas drogas, estudos multicêntricos, duplo-cego randomizados, como o DECLARE-TIMI⁴⁸, EMPAREG⁴⁴ e CANVAS⁴⁹ trouxeram novas perspectivas sobre os eventos adversos, tolerabilidade e segurança dos ISGLT 2. Publicado em 2019, o DECLARE-TIMI 58 randomizou um total de 17.160 pacientes diabéticos que possuíam risco ou doença aterosclerótica conhecida, dividindo-os em um grupo que receberia placebo e outro grupo que receberia Dapaglifozina. Como desfecho primário, analisou-se a incidência de eventos cardiovasculares maiores nestes pacientes ao longo de 4.2 anos.⁴⁸

Por possuir uma grande amostragem, o estudo apresentou importante análise estatística comprovando a biossegurança dos ISGLT2 neste grupo de pacientes. Houve menor incidência de eventos adversos no grupo em uso de Dapaglifozina em relação ao grupo placebo. A incidência de amputações, fraturas ósseas, desidratação ou reações de hipersensibilidade foram equivalentes entre os grupos. Cetoadicidose diabética e infecções urinárias não-graves, no entanto, foram estatisticamente mais frequentes no grupo em uso da medicação. Em relação ao desfecho primário, houve redução do risco relativo de morte cardiovascular e internações por insuficiência cardíaca descompensada no grupo em uso da Dapaglifozina.⁴⁸

Por sua vez, o EMPA-REG, publicado em 2015, avaliou 7.020 pacientes de alto risco cardiovascular distribuídos entre grupos que receberiam placebo, 10mg ou 25mg de Empaglifozina, também avaliando a incidência de eventos cardiovasculares como desfecho primário. Comparado com placebo, os grupos em uso da Empaglifozina obtiveram redução no número de mortes por causa cardiovascular; mortes por causas gerais e hospitalizações por descompensação de IC. O benefício cardiovascular demonstrou, estatisticamente, não ser dose-dependente.⁴⁴

Avaliando a biossegurança da medicação ainda neste estudo, a proporção de pacientes que tiveram eventos adversos graves ou não-graves foi similar entre Empaglifozina e placebo. Aqui, também se observou maior incidência de infecções urinária leves no grupo em uso de ISGLT 2, embora a incidência de cetoadicidose diabética tenha sido estatisticamente similar entre os dois grupos, diferentemente do que sugeriu o estudo DECLARE TIMI – realizado com Dapaglifozina.⁴⁴

O estudo CANVAS, por fim, publicado em 2017, avaliou 10.142 pacientes com DM e alto risco cardiovascular. Metade do grupo recebeu Canaglifozina enquanto a outra metade recebeu placebo. Aqui, também se observou redução na incidência de desfechos cardiovasculares no grupo em uso da Canaglifozina. No entanto, diferentemente do encontrado nos estudos com Empaglifozina e Dapaglifozina, houve aqui maior risco de amputações de membros inferiores em pacientes com doença vascular prévia conhecida que fizeram uso de Canaglifozina.⁴⁹

Portanto, analisando as conclusões dos estudos acima, conclui-se que os ISGLT 2 possuem em geral boa tolerabilidade clínica e perfil de biossegurança. A incidência de eventos adversos graves foi virtualmente similar entre o grupo placebo e os grupos em uso de ISGLT 2.

Os principais eventos adversos relatados, que possuíram o uso de ISGLT 2 como fator de risco com significância estatística, foram o maior risco de infecções urinárias (bacterianas ou fúngicas); poliúria e hipotensão quando em associação com diuréticos; cetoacidose diabética “euglicêmica” quando em uso específico de Empaglifozina e amputações baixas ou altas de membro inferior em pacientes com doenças vascular prévia em uso de Canaglifozina.^{44 48 49}

A Cetoacidose Diabética (CAD) “euglicêmica”, mencionada nos estudos acima, merece destaque como efeito adverso marcante, embora pouco frequente. A associação entre a glicosúria induzida e lipólise, com formação de ácidos graxos e corpos cetônicos, pode induzir um quadro clínico agudo de acidemia. A concentração sérica de glicose pode estar normal ou elevada.^{41 43} Os fatores de risco para ocorrência da CAD euglicêmica são estresse cirúrgico, uso de álcool, complicações infecciosas, desidratação. Recomenda-se, portanto, que ao prescrever o uso dos ISGLT2, o paciente seja orientado sobre o risco desta complicação, sendo instruído, junto a familiares, a buscar atendimento médico em caso de sinais ou sintomas sugestivos de CAD.^{41 43}

Deve-se lembrar, por fim, que o mecanismo de ação dos ISGLT2, como medicação anti-hiperglicemiante, depende de uma função glomerular minimamente preservada. Pacientes com doença renal moderadamente-avançada (TFG < 60 ml/min/1,73m²) já não se beneficiam totalmente - considerando apenas o controle glicêmico - do uso da Dapaglifozina e Empaglifozina¹⁷. A Canaglifozina, por sua vez, demonstrou eficácia ainda quando usada em pacientes de filtração mínima em torno de 25 ml/min/1,73m².³⁶

No entanto, embora o uso de ISGLT2 em pacientes com doença renal crônica moderadamente-avançada não represente ganho significativo no controle do DM, estudos recentes^{35 36} apontam que ainda há benefício cardiovascular e renal nestes grupos de pacientes, como será visto mais à frente.

3.2.2 - AÇÃO NA DOENÇA RENAL DO DIABETES E CONTROLE MICROALBUMINÚRIA NÃO RELACIONADA AO DIABETES

Atualmente, sabe-se que o Diabetes Mellitus é a principal causa de DRC terminal em Terapia de Substituição Renal (TSR) nos países desenvolvidos, sendo responsável por até 50%

dos pacientes em diálise. No Brasil, estima-se que o DM seja o segundo principal responsável pela DRC terminal, estando atrás apenas da hipertensão arterial.^{5 17}

Estima-se que cerca de 40% dos pacientes com DM desenvolverão DRC por agressão persistente da hiperglicemia à microvascularização glomerular e tubular dos rins. Sendo a doença renal do diabetes uma condição progressiva e irreversível; onde cerca de 30% destes pacientes com acometimento renal evoluirão para doença terminal - necessitando de hemodiálise nos próximos 10 anos.¹⁷

Classicamente, a doença renal do diabetes se inicia com lesão glomerular, causando micro-albuminúria persistente (30 - 300 mg/dL/dia). Na sua evolução natural, a proteinúria tende a progredir até tornar-se uma macroproteinúria (> 300mg/dL/dia), atingindo então a faixa de proteinúria subnefrótica (~ 1,5g/dL/dia) e nefrótica (> 3,5g/dL/dia), posteriormente. A proteinúria persistente acelera e determina pior prognóstico renal, pois acompanha a perda de função renal.^{29 30}

Após o advento dos ISGLT2 e sua aprovação para uso no controle glicêmico, muitos estudos encontraram efeito benéfico dessas medicações também no prognóstico renal¹⁸. No entanto, nestes primeiros estudos, o desfecho renal era visto apenas como *endpoint* secundário - podendo não ter relevância estatística se analisado isoladamente¹⁸.

Em 2019, foi desenhado então o primeiro grande estudo onde o desfecho primário seria avaliar o impacto dos ISGLT2 no surgimento e na evolução da DRC em pacientes com e sem diabetes. Este estudo recebeu o nome de CREDENCE.³⁶ Nesta publicação, foram estudados doentes renais com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de até 30 ml/min/1,73m² por diferentes etiologias. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, onde o grupo intervenção recebeu Canaglifozina e o grupo controle, placebo. Foi definido como desfecho primário a evolução para terminalidade renal; duplicação da creatinina sérica e/ou a morte secundária à causas renais.

Como resultado, percebeu-se que o grupo intervenção apresentou redução de até 30% no risco relativo de alcançar qualquer desfecho primário (terminalidade renal; duplicação da creatinina sérica e/ou morte atribuída a causas renais), indicando efeito nefroprotetor desta classe independentemente da coexistência com diabetes.³⁶

Posteriormente, um novo grande estudo conhecido como DAPA-CKD⁴¹ incluiu pacientes com TFGe de até 25ml/min/1,73m³. O desfecho primário considerava o declínio

sustentado da função renal em 50%; a evolução para terapia de substituição renal ou morte de causa renal ou cardiovascular. O grupo que recebeu Dapaglifozina, neste estudo, apresentou redução do risco relativo de alcançar qualquer um dos desfechos primários analisados em 39%; confirmando o resultado que o estudo CREDENCE já sugerira, dessa vez em pacientes com TFG ainda menor.³⁶

O mecanismo de ação nefroprotetor desta classe provavelmente é explicado pelo feedback túbulo-glomerular que o aumento de aporte de sódio causa ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. Promove-se então a redução do volume intersticial e a vasoconstricção da arteriola aferente, conseqüentemente, há redução da pressão intraglomerular; reduzindo pressão arterial e a micro/macro-proteinúria.^{5 8 15}

Assim, os ISGLT2 passam a configurar uma opções de terapia adjuvante visando nefroproteção, ao evitar o surgimento da doença renal e desacelerar sua evolução. No entanto, cabe lembrar que o estudo DAPA-CKD⁴¹ sugeriu que, com TFG menores (< 25ml/min/1,73m³), há prejuízo da eficácia da droga no controle glicêmico de pacientes diabéticos – apesar de manter o benefício nefroprotetor.⁴¹

Recomenda-se, então, que a prescrição dos ISGLT2, visando benefício combinado de cardio-nefroproteção e controle glicêmico máximo, seja feito com Canaglifozina em indivíduos com TFG > 25ml/min/1,73m² e com Empaglifozina ou Ertuglifozina para indivíduos com TFG > 60ml/min/1,73m². Caso objetiva-se apenas a cardio e nefroproteção, a medicação pode ser usada em pacientes com TFGe menores que estes valores com Canaglifozina, preferencialmente.³⁶

3.2. 3 – AÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Considerando a eficácia dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico; na redução da progressão da doença renal; na perda de peso; redução da uricemia e pressão arterial, conseqüentemente, esperaria-se importante benefício cardiovascular. No entanto, visando quantificar o ganho e definir melhor as indicações clínicas específicas, novos estudos foram conduzidos, agora tendo o desfecho cardiovascular como *outcome* primário.^{16 18}

Em 2015, um estudo denominado EMPA-REG OUTCOME⁴⁴ dividiu randomicamente pacientes de elevado risco cardiovascular em três grupos distintos: os que receberiam

Empaglifozina 10mg/dia; Empaglifozina 25mg/dia e o grupo controle/placebo. Todos os grupos mantiveram o manejo usual de suas outras comorbidades. Um total de 7.020 pacientes participaram do estudo, onde o desfecho primário era composto por morte de causa cardiovascular (acidente vascular encefálico [AVE] ou infarto agudo do miocárdio [IAM]) ou ocorrência de eventos (AVE ou IAM) não fatais.

Ao longo de cerca de 3 anos, 10.5% dos participantes evoluíram com desfecho primário (morte ou eventos cardiovasculares não fatais). Entre estes, aqueles que fizeram uso regular de Empaglifozina apresentaram menor incidência do desfecho primário (redução de 38% no risco relativo), além de uma redução de 35% no risco relativo (RR) de hospitalizações por insuficiência cardíaca e 32% no risco de mortes por qualquer outra causa. Este estudo comprovou, portanto, a eficácia na redução do risco cardiovascular global por meio dos ISGLT2. Não houve significância estatística na redução do RR quando comparados os grupos em uso de 10 e 25mg/dia de Empaglifozina, concluindo que o efeito cardioprotetor destas drogas não seja dose-dependente.⁴⁴

Nesse estudo, cabe destacar, que os participantes mantiveram o tratamento de suas outras comorbidades segundo os protocolos e *guidelines* atuais – fazendo uso regular de antihipertensivos, estatinas, fibratos e seguindo as recomendações de mudanças de estilo de vida e alimentação. Ainda assim, os ISGLT2 representaram grande redução do risco relativo de desfechos cardiovasculares, reafirmando o potencial desta classe de drogas na redução de mortalidade.⁴⁴

Os principais mecanismos de ação atribuídos ao efeito cardioprotetor dos ISGLT2 foram relacionados à redução da rigidez arterial com diminuição da pressão arterial; melhora da contratilidade e função cardíaca, além da redução da albuminúria; da redução da concentração sérica de ácido úrico; controle da hiperglicemia e da redução de peso e gordura visceral.^{12 13 37}

3.2.3.1 – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFER)

Comprovado por estudos anteriores⁴⁴, a classe dos ISGLT 2 atuaram diretamente no controle de fatores de risco cardiovasculares clássicos, como DM, HAS, dislipidemia, hiperuricemia, sobrepeso e obesidade. No entanto, estudos publicados^{12 14 15} a partir de 2015

buscaram evidências para avaliar a aplicabilidade clínica dos ISGLT2 especificamente na Insuficiência Cardíaca (IC).

Em 2019, o estudo DAPA-HF⁴¹, selecionou 4.744 pacientes portadores de ICFER com fração de ejeção ventricular menor ou igual a 40%, classe funcional II, III ou IV, diabéticos e não diabéticos. Para o grupo intervenção foi fornecido Dapaglifozina 10mg/dia. Para o grupo controle foi fornecido placebo. Ambos grupos tiveram seguimento clínico e manejo regular de suas outras comorbidades. O desfecho primário consistia na piora da função ventricular (hospitalização ou necessidade de medicação endovenosa para compensação da IC) ou óbito por causa cardiovascular.^{41 20} Após uma média de 18.2 meses, observou-se a ocorrência do desfecho primário em 21.2% dos pacientes do grupo controle e em 16.2% dos pacientes do grupo intervenção, destacando o papel protetor da dapaglifozina em relação ao grupo placebo. O número de hospitalizações correspondeu a 13.7% e 10% respectivamente, no grupo placebo e intervenção. Mortes de causa cardiovascular, por sua vez, ocorreram na proporção 11.5% e 9.6%. Portanto, os ISGLT2 reduziram e evitaram progressão e descompensação da IC em pacientes sabidamente portadores de ICFER.⁴¹

Houveram, em seguida, diversas outras publicações^{12 14} semelhantes onde o benefício dos ISGLT2 na ICFER surgiram como *outcomes* primários ou secundários, como o EMPEROR-REDUCED⁵¹, por exemplo. Em 2021, diante das evidências apresentadas, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca⁵ atualizou suas recomendações incluindo oficialmente os IGLT2 no manejo da IC. De acordo com essa diretriz, para pacientes ICFER sintomáticos, com diabetes ou não, já em tratamento otimizado com betabloqueador, espirolactona, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) está recomendado o uso de ISGLT2 a fim de reduzir desfechos cardiovasculares. A recomendação citada é classe I com nível de evidência A.⁵

Baseado no estudo DAPA-CKD⁴¹, já mencionado previamente, a Diretriz Brasileira também passa a recomendar os ISGLT2 para pacientes com ICFER e DRC com TFG_e \geq 20ml/min/1,73m² com ou sem diabetes, como prevenção da piora da função renal – recomendação classe 2A, nível de evidência A.⁵

Entre os mecanismos mais aceitos para explicar o modo de ação desta classe na IC, estão a redução da tensão parietal do ventrículo esquerdo secundário a diminuição da pré e pós carga. A diminuição da pré-carga ocorre devido a diurese osmótica e ao seu efeito natriurético. A redução da pós-carga, por sua vez, decorre da melhora da função endotelial e redução da pressão

arterial sistêmica. Além disso, a maior cetogênese otimiza a função dos cardiomiócitos; inibe a bomba de sódio-hidrogênio miocárdica (hiper-concentrando íons de cálcio na mitocôndria); reduz a necrose e fibrose cardíaca (inibindo o remodelamento cardíaco) e reduz deposição de tecido lipídico sobre o tecido epicárdico. A soma desses fatores otimiza, por fim, a função cardíaca e atrasa o seu remodelamento deletério.^{5 12 13 38}

3.2.3.2 – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICFEP)

Em 2021, durante o congresso médico da European Society of Cardiology (ESC-2021), foram apresentadas as conclusões obtidas no estudo EMPEROR-PRESERVED que avaliou se haveria redução de mortalidade e progressão de IC em pacientes com ICFEP.⁴³

O EMPEROR-PRESERVED foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, que objetivou estudar especificamente os efeitos dos ISGLT2 na redução da incidência de morte cardiovascular e hospitalização por IC descompensada nos pacientes ICFEP. Participaram do estudo um total de 5.988 pacientes, com idade ≥ 18 anos, portadores de IC com fração de ejeção $> 40\%$ e NT-proBNP ≥ 300 pg (ou ≥ 900 pg se portadores de fibrilação atrial). A fração de ejeção média foi 54%. Metade dos pacientes selecionados recebeu Empaglifozina 10mg/dia, enquanto a outra metade recebeu placebo.⁴³

O desfecho primário (morte ou hospitalização por IC) ocorreu em 13,8% vs 17,1% dos pacientes em uso de empaglifozina vs placebo, respectivamente. Com isso, documentou-se um fator protetivo da medicação nesse grupo de pacientes. Além disso, concluiu-se também que idosos (> 70 anos) e classe funcional NYHA 2 parecem ser melhor respondedores ao tratamento. Ter ou não diabetes não afetou o desfecho primário e pacientes com ICFEP com FE $\geq 60\%$ não apresentaram qualquer benefício estatístico com o uso da droga.⁴³

O EMPEROR-PRESERVED apresentado no ESC-2021, apontava os inibidores de SGLT2 como uma droga capaz de reduzir mortalidade na ICFEP, sugerindo algo até então inédito no manejo dessa doença.⁴³ No entanto, no presente estudo, os autores utilizaram a definição de FE reduzida para pacientes com valores $< 40\%$ e os demais seriam classificados como FE preservada (ICFEP). Essa definição não é amplamente utilizada, quando mais habitualmente classifica-se os subtipos de IC de baixo débito em 3 categorias, sendo FE reduzida ($< 40\%$), indeterminada (40-50%) ou preservada ($> 60\%$).^{4 43}

Ao observarmos os resultados encontrados no estudo acima, observamos-se que o grupo que mais se beneficiou com o uso dos ISGLT2 foram aqueles com FE entre 40-50%. Aqueles com FE > 60% não tiveram benefício com uso da droga. Portanto, considerando a classificação habitual das IC entre FE Reduzida x Intermediária x Preservada, observamos que os grupos que realmente beneficiaram-se da medicação foram aqueles considerados como de FE Reduzida e FE Intermediária – conclusão que já havia sido apresentada previamente, com a publicação do EMPEROR-REDUCED.^{43 51}

Houve, portanto, uma retificação da eficácia dos ISGLT2 na redução de desfechos cardiovasculares primários nos pacientes com ICFER. Confirmou-se também o seu benefício nos pacientes com IC de FE indeterminada. Mas, considerando FE preservada apenas pacientes com FE > 60%, persiste a ausência de uma droga realmente capaz de reduzir mortalidade e internação por causas cardíacas para este grupo de pacientes.^{5 43} Com isso, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, na sua publicação de 2021 manteve as recomendações de 2018 para ICFEP, incluindo o uso de diuréticos para controle de congestão (classe I nível de evidência B); tratamento e controle de comorbidades (classe I nível de evidencia C); espirolactona e IECA/BRA para redução de hospitalizações.^{4 5 3}

3.3 – CUSTOS E ACESSIBILIDADE À MEDICAÇÃO

Apesar de serem potentes ferramentas no controle da glicemia sérica e na redução do risco cardiovascular, sendo ainda comprovadamente seguros, os ISGLT2 ainda enfrentam grande limitação na expansão do seu uso na prática clínica diária, tanto no âmbito da saúde pública quanto privada. O alto valor das medicações no Brasil reduzem a acessibilidade da população à medicação.⁸

Em média, o custo anual do tratamento isolado com ISGLT2 varia entre R\$ 932,40 – R\$ 1.070,52 por paciente - o que inviabiliza a incorporação desta classe dentro da relação de medicações de distribuição gratuita oferecidas pelo SUS. Recentemente, foi aprovado o uso da dapagliflozina no GDF, porém critérios para inclusão se limitam a pacientes DM2 adultos não gestante acima de 65 anos, com doença cardiovascular comprovada e TFG > 45 ml/min/1,73m².⁸

No âmbito da saúde privada, deve-se considerar o alto risco de abandono do tratamento quando medicações de alto custo encontram-se entre as medicações de uso contínuo, prejudicando a adesão e o tratamento destes pacientes.^{6 8}

4. CONCLUSÃO

A medicina baseada em evidências tem contribuído com informações relevantes e mais amplas quanto ao impacto terapêutico dos fármacos disponíveis. As informações obtidas nos permitem tomar decisões mais individualizadas na condução dos pacientes com diabetes com ou sem complicações e/ou comorbidades, na medida que nos apontam os benefícios extraglicêmicos de determinada classe de drogas. O advento dos inibidores de SGLT 2 nos trouxe além de uma nova ferramenta para otimizar o tratamento do Diabetes Mellitus, a possibilidade de contribuir na redução da mortalidade e complicações neste grupo de doentes.

Ao longo dos últimos anos, estudos observacionais e intervencionistas têm destacado o efeito nefroprotetor dos ISGLT 2 nos pacientes com doença renal crônica de etiologia secundária ou não ao diabetes, crescendo o número de publicações que avaliam a segurança e benefício dessa classe de drogas em contextos clínicos diversos da DRC.

No âmbito da Cardiologia, por sua vez, os ISGLT 2 demonstraram importante benefício cardiovascular. No manejo da insuficiência cardíaca, esta classe de medicação já ganhou espaço nas mais recentes diretrizes brasileiras, com elevado nível de evidência, para os os pacientes com fração de ejeção reduzida – independentemente da presença ou não do diabetes.

Portanto, conclui-se que a classe de inibidores de SGLT 2 tem sido objeto de múltiplas publicações recentes por sua ação não centrada apenas no seu mecanismo anti-hiperglicemiante. Os estudos realizados têm contribuído na ampliação das possíveis indicações dessa classe de drogas. No entanto, em virtude do custo ainda é limitada a acessibilidade dos pacientes com indicação aos ISGLT2.

5. REFERÊNCIAS

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Empaglifozina e Dapaglifozina para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2. Ministérios da Saúde. 2020.
2. GAVIAL G., S. Heitor , M.P. Monteiro. DECLARE-TIMI 58 Study Results: A Turning Point in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2019; 14 (4): 151-163. 2019.
3. BOCCHI edimar, et al. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Carta Científica. Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2021.
4. BARROSO Weimar, et all. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca*. 2020.
5. ANDERSON AH. Yang W, Townsend RR, Pan Q, Chertow GM, Kusek JW, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann. Intern. Med*. 2015; 162(4): 258-65.
6. PRECOME DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(4):787-891.
7. MALTA DC, Gonçalves RPF, Machado IE , Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos. *Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol*. 2018; 21(sup 1): E180021.
8. NILSON EAF, Andrade RCS, Brito DA, Oliveira ML. Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde em 2018. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e32.
9. CHAKRAVARTHY U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010 Dec 13;10:31. 10:31.
10. FUCHS FD. *Essentials of hypertension*. Cham, Switzerland, Springer; 2018. Doi:.org/10.1007/978-3-319-632728.

11. ZINMAN B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
12. PACKER M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1025-9.
13. VERMA S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61: 2108-17.
14. INZUCCHI SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018; 138: 1904-7.
15. LYTUVYN Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017; 136: 1643-58.
16. BONNET F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue lowgrade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44: 457-64.
17. WANNER C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
18. ZELNIKER TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-9.
19. MCMURRAY JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 665-75.
20. MCMURRAY JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019 July 15 (Epub ahead of print).

21. GREEN CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1245-55.
22. PACKER M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodiumglucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. *Circulation* 2019; 140: 443-5.
23. LOCATELLI F, Pozzoni P, Vecchio LD. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 Suppl:S25-9.
24. United States Renal Data System (USRDS). Excerpts from 2009. Annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010;55
25. BOMMER J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl:8-12.
26. BRUNO RM. Pacientes diabéticos em diálise: características clínicas, sobrevida e fatores prognósticos. [dissertation]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
27. SESSO R, Lopes AA, Thomé FS, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008;30:233-8.
28. SESSO R, Melaragno CS, Luconi PS, et al. Sobrevida de pacientes diabéticos em diálise. *Rev Assoc Med Bras* 1995;41:178-82.
29. COSTACOU T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2007 Nov; 50(5): 721-32.
30. MACISAAC RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan; 27(1): 195-200.
31. TERVAERT TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr; 21(4): 556-63.

32. AN Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb; 30(2): 257-66.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar; 99(3S): S1-S87.
34. ZINMAN B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
35. NEAL B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
36. PERKOVIC V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-306.
37. PACKER M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1025-9.
38. VERMA S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61: 2108-17.
39. INZUCCHI SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018; 138: 1904-7.
40. LYTUVYN Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017; 136: 1643-58.
41. MCMURRAY, John, Scott S, Inzucchi E. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *NEJM* 2019; 20: 20 – 63.
42. MILTON Packer, Stefan D, Butler J. Cardiovascular and Renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *NEJM* 2020; 1520 – 41.
43. STEFAN D, Butler J, Filippatos Gerasimos. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *NEJM* 2021; 23 – 52.
44. BERNARD Zinman, Wanner Christo, John M. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and

mortality. *NEJM* 2015; 10 – 81.

45. GALICIA-GARCIA Unai, Benito A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 2020;21(17):6276.

46. ZHANG, X.L., et al., Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(2).

47. SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad, 2021. 419p.

48. WIBIOTT SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347.

49. NEAL B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):217-223.

50. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical in Diabetes. The journal of Clinical and Applied Research and Education. Vol 58. 2021

51. PACKER M, Stefan D, Butler javed, et at. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empaglifozin in Reduced Ejection Fraction Heart Failure (EMPEROR-REDUCED). *N Engl J Med* 2020; 383:1413 – 1424.