

Inibidores SGLT-2: uma nova classe farmacológica no tratamento da Insuficiência Cardíaca

Natacha Cardoso Ladeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Pedro Filipe Roque Martins Lito

junho de 2021

Dedicatória

A quem fez de mim aquilo que sou hoje.

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, docentes e funcionários, o meu muito obrigada por estes 6 anos.

Ao meu orientador, o Dr. Pedro Lito, por ser uma referência para mim a nível profissional e humanístico. Muito obrigada por toda a disponibilidade e dedicação quer na realização desta dissertação como também pela colaboração em outros projetos da faculdade ao longo dos últimos anos.

Aos meus pais, a quem devo tudo. Obrigada pelo apoio e amor incondicional, por cada valor inculcado, por cada ensinamento. Obrigada por me terem deixado voar há 7 anos atrás e por me acolherem sempre, até mesmo quando as minhas asas não são fortes o suficiente para a turbulência da vida.

Ao meu Gui, obrigada por seres a minha maior motivação e o meu maior orgulho.

Ao meu João, o meu braço direito. Obrigada por tornares tudo possível, tudo mais simples, tudo melhor e mais feliz.

À Ana Carolina, obrigada por fazeres de mim uma pessoa mais completa.

Ao Miguel e à Francisca, os melhores parceiros de viagem. Obrigada por terem estado sempre presentes e com o melhor cuidado.

À Ana, Luísa, Naza, Paulo, Facs e Dias por serem a minha família na Covilhã.

Ao Antes Que Te Queimes Covilhã, em particular ao Maia e ao Guedes, obrigada por me terem acompanhado desde sempre neste projeto com A grande.

Ao MedUBI e à ANEM, obrigada por todas as experiências que me proporcionaram.

À C'a Tuna aos Saltos, Tuna Médica Feminina da Universidade da Beira Interior, obrigada por todos os momentos inesquecíveis, por todos os indescritíveis e por fazeres desta cidade a minha Eterna Covilhã.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença muito prevalente em doentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Nos últimos anos procurou entender-se a eficiência dos inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2) na população com DM2, verificando que esta classe farmacológica tinha elevada influência na redução do risco de morte por causas cardiovasculares e na hospitalização por IC.

Os mecanismos e efeitos dos inibidores SGLT-2 ainda não são totalmente compreendidos, no entanto, dos já conhecidos podem destacar-se 4 categorias, de acordo com a sua ação no organismo: efeitos vasculares, pela redução da pressão arterial e melhoria da função endotelial e hematócrito; efeito renais, pelo seu benefício na pressão intraglomerular e na preservação da função renal; efeitos cardíacos, por contribuir para um metabolismo do coração mais eficaz e reduzir o seu stress oxidativo; e efeitos metabólicos, pela perda de peso e redução do tecido adiposo visceral.

Estudos como o DAPA-HF e EMPEROR-Reduced comprovaram recentemente que a redução do risco de mortalidade e hospitalização por IC em doentes com IC em tratamento com inibidores de SGLT-2, era independente da presença de DM2.

Atualmente estão várias investigações em curso, sendo uma delas com o propósito de entender se esta classe farmacológica pode ser também usada em doentes com IC com fração de ejeção preservada, um tipo de IC com limitadas opções farmacológicas.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2; mecanismos cardioprotetores; hospitalização por insuficiência cardíaca; morte cardiovascular

Abstract

Heart failure is a very common disease in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Over the last years, the scientific community has tried to understand the effectiveness of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2) on the population with DM2, having verified that this pharmacological class had a huge influence on reducing both the odds of dying by cardiovascular causes and the hospitalization due to heart failure.

The mechanisms and the effects of the SGLT-2 inhibitors are still not fully known: however, when we talk about their action on the body, four main categories stand out: vascular effects, as they reduce blood pressure and improve the endothelial function and hematocrit; renal effects, because they preserve the renal function and benefit the intraglomerular pressure; cardiac effects, since they contribute to a more effective metabolism of the heart and decrease the oxidative stress; and metabolic effects, due to the weight loss and reduction of the visceral adipose tissue.

Studies such as DAPA-HF and EMPEROR-Reduced have recently shown that the reduction in the risk of dying and hospitalization by heart failure in patients with heart failure being treated with SGLT-2 inhibitors, had nothing to do with the presence of DM2.

Currently there are several studies in progress, and one of them aims at understanding if this pharmacological class can be used on patients with heart failure with preserved ejection fraction, a type of heart failure with very limited pharmacological options.

Keywords

Heart Failure; Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors; Cardioprotective Mechanisms; Hospitalization for Heart Failure; Cardiovascular Death

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Listas de Figuras	xiii
Listas de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Insuficiência Cardíaca	5
3.1. Definição	5
3.2. Classificação	7
3.3. Fisiopatologia	9
4. Mecanismos Cardioprotetores dos iSGLT-2	13
4.1. Mecanismo de ação dos iSGLT2	13
4.2. Efeitos vasculares e hemodinâmicos	15
4.2.1. Fisiologia cardiovascular	15
4.2.2. Função endotelial	15
4.2.3. Hematócrito	15
4.3. Efeitos renais	16
4.4. Efeitos Cardíacos	17
4.4.1. Corpos cetônicos	17
4.4.2. Transportador de sódio e hidrogênio 1	18
4.4.3. Fibrose cardíaca	20
4.5. Efeitos metabólicos	21
4.5.1. Peso corporal	21
4.5.2. Ácido Úrico	21
4.5.3. Efeitos Hepáticos	21
4.5.4. Tecido Adiposo	21

5. Inibidores SGLT-2 como tratamento da Insuficiência Cardíaca	23
5.1. EMPA-REG OUTCOME	23
5.2. CANVAS	24
5.3. DAPA-HF	24
5.4. EMPEROR-Reduced	25
6. Perspetivas futuras	27
6.1. iSGLT2 no tratamento da IC/FEP	27
6.2. Nefroproteção dos iSGLT2	28
6.3. Inibição conjugada de SGLT-1 e SGLT-2	28
6.4. Combinação do uso de iSGLT2 com diuréticos de ansa	29
6.5. Ensaios pré-clínicos e clínicos em doentes com IC sem associação com DM2	30
7. Conclusão	31
Referências Bibliográficas	33

Lista de Figuras

Figura 1. Classificação da geometria ventricular baseada na massa ventricular e espessura de parede relativa (rácio entre espessura da parede do VE e a dimensão diastólica) (24).....	11
Figura 2. Mecanismos de ação dos iSGLT2 (adaptado de Kashihara et al. 2020 (30)) ..	13
Figura 3. Mecanismos e efeitos dos iSGLT2 (adaptado de Seferovic et al. 2020 (10)) ...	14
Figura 4. A formação e utilização dos corpos cetônicos pelas células cardíacas (adaptado de Ferrannini et al. 2016 (37)).....	15
Figura 5. A ação do NHE1 no metabolismo mitocondrial (adaptado de Bertero et al. 2018 (42))	15

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC	6
Tabela 2. Classificação de IC da NYHA (13)	8
Tabela 3. Classificação de IC pela ACCF/AHA (21)	8

Lista de Acrónimos

ACCF/AHA - *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*

ALT - alanina aminotransferase

AST - aspartato aminotransferase

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CANVAS - *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*

DAPA-HF – *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*

DELIVER - *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure*

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DRC – Doença Renal Crónica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EMPA-REG OUTCOME - *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*

EMPEROR-Preserved - *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction*

EMPEROR-Reduced - *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction*

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

eTFG – estimativa da taxa de filtração glomerular

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GGT - gama-gutamil transferase

HBD - β -hidroxibutirato desidrogenase 1

HFA - Heart Failure Association

HTA – hipertensão arterial

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEP - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFER - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

iSGLT2 - Inibidor(es) do co-transportador de sódio e glicose 2

KCCQ - *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

MCT - transportador de monocarboxilato

MCU – transportador de Ca²⁺ mitocondrial

NCLX - transportador Na⁺/Ca²⁺ mitocondrial

NCX - transportador Na⁺/Ca²⁺ do sarcolema cardíaco

NHE1 - Transportador sódio e hidrogénio 1

NKA – transportador Na⁺/K⁺ ATPase

NT-proBNP – porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B

NYHA – Escala de New York Heart Association

PDH - piruvato desidrogenase

ROS – espécies reativas de oxigénio

SGLT-1 - Co-transportador de sódio e glicose 1

SGLT-2 - Co-transportador de sódio e glicose 2

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TNF - α - fator de necrose tumoral α

VE – Ventrículo Esquerdo

β -HD - β -hidroxibutirato

1. Introdução

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica muito prevalente na população mundial. (1) Os doentes com DM2 têm elevado risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Das doenças cardiovasculares mais prevalentes em doentes com DM2 salienta-se a IC como principal causa de mortalidade nestes doentes. (2)

Ainda que existam inúmeros tratamentos para a IC, o prognóstico continua desfavorável, verificando-se apenas nos últimos anos uma pequena melhoria na sobrevida destes doentes. (3)

Ao longo da última década, estudos desenvolvidos em doentes com DM2 que envolvem inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (iSGLT2) – em particular empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina - mostraram benefícios tanto cardiovasculares como renais dos doentes em estudo, traduzindo-se numa redução do número de hospitalizações por IC. (4)

Previamente a este achado outras classes de medicamentos hipoglicemiantes tinham sido investigadas com efeitos cardiovasculares favoráveis, contudo, a proteção cardiorrenal verificada com os iSGLT2 foi especialmente relevante. (5)

O mecanismo central dos iSGLT2 consiste em reduzir a reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal promovendo assim a natriurese e diurese osmótica. (6) Uma vez que doentes com IC tipicamente apresentam retenção hidrosalina, considerava-se que a ação diurética deste grupo de fármacos poderia contribuir para uma redução de eventos de IC. (7) Além destas ações diuréticas desde logo associadas aos iSGLT2, outros efeitos sobre o metabolismo miocárdico, os transportadores iónicos, a fibrose e a função vascular foram propostos, reforçando a hipótese de que seriam benéficos para o tratamento de IC estabelecida, em doentes com ou sem diabetes. (4) (8)

O ensaio *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF)* foi projetado com o objetivo de avaliar prospectivamente a eficácia e segurança dos iSGLT2 em doentes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) independentemente da presença ou ausência de diabetes. (9) Este ensaio comprovou que o risco de complicações ou mortalidade da IC por causas cardiovasculares destes doentes tinha sido reduzido. Posteriormente a este ensaio, vários estudos adicionais estão a ser realizados em doentes com IC com fração de ejeção reduzida e/ou preservada tanto para corroborar

o ensaio DAPA-HF, como para entender melhor os benefícios por detrás desta classe de fármacos. (10)

Esta dissertação tem como objetivos:

- contextualizar a importância do uso de novas terapêuticas no tratamento da IC, em especial, dos iSGLT2;
- identificar os mecanismos propostos que apoiam os efeitos benéficos dos iSGLT2 na IC;
- resumir os resultados existentes dos diferentes ensaios efetuados para comprovar a eficácia e segurança dos iSGLT2 na IC;
- refletir sobre os próximos passos na investigação da eficácia dos iSGLT2;
- averiguar a pertinência da inserção dos iSGLT2 nas *guidelines* de tratamento da IC e em que circunstâncias está indicado o seu uso.

2. Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica foi realizada, de forma não sistemática, no período de dezembro de 2020 a abril de 2021, a análise de um conjunto de artigos científicos publicados nas bases de dados “Pub Med”, “ScienceDirect” e “Biblioteca Wiley Online”, utilizando os termos de pesquisa “SGLT2 inhibitors” e “heart failure treatment”. Dado tratar-se de um tema de importância atual, procurou pesquisar-se e analisar-se conteúdos relevantes e informações atualizadas, sendo de maior interesse os últimos cinco anos. Perante os resultados procedeu-se à análise de conteúdo sobretudo de língua inglesa, espanhola e também portuguesa.

De todos os artigos apresentados em cada uma das bases de dados, foram eliminados aqueles que pelo seu *abstract* se desviam do objetivo de análise desta revisão. Sendo, de momento, os inibidores SGLT-2 um alvo de grande interesse pela comunidade científica, de forma a garantir que o conteúdo apresentado fosse o mais atualizado e completo, houve tendencialmente um maior foco de interesse pelos artigos mais recentes.

Para uma melhor contextualização do desenvolvimento científico registado para a classe farmacológica em estudo, foram pontualmente consultados artigos anteriores à data de restrição.

Na realização desta monografia foram ainda analisadas as últimas *Guidelines* da Sociedade Europeia para o diagnóstico e tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crónica (2016), o *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine de Lüscher TF e Serruys PW 2^o edition* assim como o livro *Harrison Principles of Internal Medicine 19^o edition* com a autoria de Dan L. Longo, Anthony S.Fauci, Carol. A Langford.

3. Insuficiência Cardíaca

3.1. Definição

A IC pode definir-se como uma anomalia cardíaca estrutural ou funcional que compromete o coração de tal modo que o incapacita de bombear o sangue adequadamente, não fornecendo aos tecidos do organismo os níveis de oxigénio adequados para satisfazer as suas necessidades metabólicas. (11) (12)

De acordo com as novas *Guidelines* para o diagnóstico e tratamento da IC, da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), publicadas em 2016, a IC é uma síndrome caracterizada por vários sintomas como dispneia, fadiga e edema dos membros inferiores, e sinais tais como elevação da pressão venosa jugular, fervores de estase e edemas periféricos. A anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional causadora da IC poderá levar a uma redução do débito cardíaco e/ou aumento das pressões intracardíacas em repouso ou em stress. (13)

Dos sintomas típicos da IC, os principais são a fadiga, resultado da diminuição do débito cardíaco, e a dispneia, em grande parte devida à congestão pulmonar, que inicialmente é de esforço, mas que, com a progressão da doença, poderá vir a manifestar-se até em repouso. (14) A ortopneia é também um sintoma característico da IC que, embora surja numa fase mais tardia da doença, acaba por ser bastante específico no que toca ao diagnóstico de IC em doentes de idade geriátrica. Contudo, o sintoma que é considerado como o mais específico no diagnóstico de IC é a dispneia paroxística noturna, apesar de menos frequente. No que diz respeito ao edema dos membros inferiores, este acaba por ser um sintoma inespecífico, mas quando associado a IC é bilateral e pode também causar alterações dermatológicas quando associado a elevada cronicidade. (15)

Sinais típicos de IC como o edema periférico, a pressão venosa jugular elevada, fervores de estase e hepatomegalia são resultado da sobrecarga de volume sistémica. A auscultação do terceiro som cardíaco, embora difícil de detetar, é um sinal muito específico de IC, e quando associado a aumento da pressão venosa jugular num doente assintomático é indicativo de mau prognóstico. (16) Os fervores de estase em IC crónica nem sempre são auscultados devido aos mecanismos compensatórios. (15)

Bastante úteis para o diagnóstico de IC são os critérios de Framingham que se baseiam em alguns dos seus sinais e sintomas característicos. Deste modo, poder-se-á confirmar o diagnóstico desta síndrome na presença de dois critérios major ou um critério major e dois critérios minor. (11)

Tabela 1. Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC

CRITÉRIOS MAJOR	CRITÉRIOS MINOR
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dispneia noturna paroxística ○ Crepitações basais ○ S3 ○ Cardiomegalia ○ Pressão Venosa Central aumentada (> 12 cm H₂O) ○ Distensão venosa jugular ○ Edema pulmonar agudo ○ Refluxo hepatojugular ○ Perda de peso > 4,5/5 kg dias em reposta ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Edema bilateral do tornozelo ○ Dispneia em exercício habitual ○ Taquicardia ○ Tosse Noturna ○ Hepatoesplenomegalia ○ Derrame Pericárdico ○ Decréscimo na capacidade vital em 1/3 do valor máximo

Embora existam vários sintomas e sinais típicos de IC (havendo uma lista ainda mais extensa de sintomas e sinais menos típicos e específicos), (13) é possível que doentes que já apresentem anomalias estruturais e funcionais sejam assintomáticos, sem qualquer evidência dos sintomas ou sinais acima referidos.

A alteração precursora mais comum é a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE). Esta anomalia poderá estar já presente durante o período assintomático da IC, sendo porém de difícil diagnóstico, uma vez que esta lesão ou disfunção irá ativar mecanismos cujo objetivo será manter ou remodelar funcionalmente o VE de forma compensatória. (17) Estudos apontam a disfunção diastólica como um outro fator precursor de IC cada vez mais prevalente, sendo normalmente resultado de uma anomalia do miocárdio. (18) Existem ainda outros fatores precursores de IC tais como patologia valvular, do pericárdio, do endocárdio, disritmias, alterações na condução ou na perfusão cardíaca. (13)

A detecção precoce destas alterações precursoras pode ser bastante difícil e desafiante, devido à ausência de sintomatologia por parte do doente ou à inespecificidade e alta sensibilidade de alguns sintomas, contudo poderá ser crucial no que diz respeito à atempada instituição de medidas terapêuticas e conseqüente melhor prognóstico. (19)

3.2. Classificação

Um dos modos de classificar a IC tem por base a função ventricular esquerda que é avaliada pelo valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Este valor corresponde ao quociente do volume de ejeção (obtido através da subtração do volume telesistólico ao volume telediastólico ventricular esquerdo) pelo volume telediastólico. Tendo isto em conta, a IC pode ser classificada como: IC com FEVE preservada, IC com FEVE reduzida e IC com FEVE de intervalo médio, conceito mais recente abordado nas novas *guidelines* da ESC de 2016. (13)

Diz-se que um doente tem IC com FEVE preservada quando o seu valor de FEVE é $\geq 50\%$. Por norma, estes doentes têm um VE de dimensões normais (não dilatado), o que dificulta o seu diagnóstico, contudo poderá ser evidente um aumento da espessura da sua parede e/ou um aumento das dimensões da aurícula esquerda. O principal fator predisponente para a IC com FEVE preservada é a disfunção diastólica traduzida na menor capacidade de enchimento do VE, no entanto outros fatores como a rigidez vascular ou a disfunção renal poderão também contribuir para o desenvolvimento desta patologia. De uma forma geral, este tipo de IC é mais característica em doentes idosos, do sexo feminino, obesos e que sofrem de hipertensão arterial (HTA) ou fibrilhação auricular. A IC com FEVE preservada está associada a um número mais elevado de descompensações, bem como a uma maior taxa de hospitalizações quando comparada com a IC com FEVE reduzida. (20)

Por outro lado, consideramos que um doente tem IC com FEVE reduzida quando o seu valor é $<40\%$, o que demonstra a sua disfunção sistólica. Este tipo de IC está mais relacionado com patologias como HTA não controlada, patologia valvular ou doença arterial coronária. (11)

Por fim, em casos de IC cujos valores de FEVE são entre 40-49% são classificados com IC com FEVE de intervalo médio, sendo que estes doentes sofrem de uma disfunção sistólica média primária, juntamente com disfunção diastólica. (13)

Para além deste método de classificar a IC com base na FEVE, a *New York Heart Association* (NYHA) classifica a IC crónica de acordo com a gravidade da sintomatologia dos doentes e do seu impacto na atividade física dos mesmos (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação de IC da NYHA (13)

CLASSE	SINTOMAS
I	Sem limitação física. Atividade física habitual não causa sintomas de IC
II	Ligeira limitação física. Confortável no repouso, mas com sintomas na atividade física habitual
III	Marcada limitação física. Confortável no repouso, mas com sintomas de IC na atividade física mais ligeira que a habitual.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Presença de sintomas de IC no repouso

Uma outra forma de classificação utilizada pela *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) tem como referência alterações estruturais e sintomáticas que ocorrem ao longo da progressão da doença (Tabela 3). (21)

Tabela 3. Classificação de IC pela ACCF/AHA (21)

ESTADIO	DESCRIÇÃO
A	Elevado risco de IC, mas sem alterações estruturais cardíacas e sem sintomas
B	Doença estrutural cardíaca, mas sem sinais e sintomas
C	Doença estrutural cardíaca com sintomas recorrentes
D	IC refratária com necessidade de intervenção, apesar de terapêutica otimizada

A IC, de uma forma geral, é uma patologia crónica, mas que poderá ter carácter agudo aquando de uma descompensação/agudização (deterioração do estado clínico de um doente previamente estável) ou quando os sinais e sintomas típicos se apresentam pela primeira vez (IC de novo). Um doente considera-se estável quando se encontra sob um tratamento em que, pelo menos durante um mês, não sofre nenhuma alteração dos seus sinais e sintomas. (13)

Podemos ainda falar de Insuficiência Cardíaca Congestiva, quando estamos perante uma situação associada a congestão (crónica ou aguda), isto é, quando o doente se encontra em sobrecarga de volume. (22)

3.3. Fisiopatologia

A IC pode ser compreendida como uma patologia de características progressivas e que tem origem num acontecimento inicial que afeta ou lesiona o músculo cardíaco de tal forma que a capacidade contrátil do miocárdio fica reduzida. Consequentemente irá ocorrer uma diminuição do débito cardíaco e da fração de ejeção do ventrículo e posteriormente um aumento do volume e da pressão telediastólica. (23)

O evento inicial que poderá estar na origem da IC pode ser algo súbito, como um enfarte agudo do miocárdio (EAM), de carácter gradual quando se trata da sobrecarga de pressão ou de volume, ou genético, como é o exemplo das cardiomiopatias que resultam numa diminuição da capacidade de bombeamento do coração. (23)

Em grande parte dos casos, os doentes permanecem assintomáticos após este evento inicial que provoca a disfunção ventricular como resultado da ativação de vários mecanismos compensatórios. Com a progressão da doença, estes mecanismos esgotam-se, e é nessa altura que a disfunção ventricular começa a causar sintomatologia, gradualmente mais acentuada, no doente. (24)

De forma a compensar o comprometimento do débito cardíaco, alguns dos mecanismos compensatórios ativados são o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático, ativação de vasodilatadores e aumento da contratilidade do coração. (11)

O SRAA tem como principal objetivo manter o débito cardíaco constante e para tal contribui para a retenção hidrosalina. Além disso, a vasopressina contribui para a reabsorção de água com a sua forte ação vasoconstritora que aumenta a permeabilidade dos ductos renais, ao mesmo tempo que ocorre uma ativação compensatória de moléculas vasodilatadoras tais como prostaglandinas, óxido nítrico e os peptídeos natriuréticos auricular e cerebral. (24)

Outro mecanismo compensatório e um dos mais importantes no desenvolvimento da IC é a lei de Frank-Starling, caracterizada por um aumento da força de contração e da capacidade de estiramento dos miócitos em resposta à elevação da pré-carga. (11)

Estas alterações funcionais e estruturais, que ocorrem no coração devido a este mecanismo de compensação, definem-se como *remodeling* ventricular, que macroscopicamente pode ser detetado pela hipertrofia e/ou dilatação ventricular. Dependendo do tipo da disfunção cardíaca (sistólica e/ou diastólica) e, conseqüentemente, do tipo de sobrecarga exercida no coração, a hipertrofia ventricular esquerda pode ser concêntrica ou excêntrica. (11)

Quando o coração é sujeito a uma sobrecarga de volume (como na regurgitação mitral), a hipertrofia ventricular será do tipo excêntrica, na qual ocorre um estiramento dos miócitos e replicação de sarcómeros causadas pelo aumento do stress diastólico resultante do aumento da pré-carga. Deste modo irá ocorrer um aumento da cavidade ventricular esquerda, juntamente com um aumento do volume e massa do VE. A parede do VE irá também sofrer algum espessamento devido ao maior stress sistólico derivado do aumento do seu volume. (25)

Por sua vez, quando o coração é submetido a uma sobrecarga de pressão (como na HTA ou estenose aórtica) a hipertrofia será do tipo concêntrica, na qual o aumento do stress na parede ventricular vai induzir a replicação dos sarcómeros e espessamento dos miócitos de tal forma que a parede ventricular fica mais espessa, aumentando assim a massa do VE. (25)

Está ainda descrita uma outra forma de *remodeling*, denominada remodelação concêntrica em que existe espessamento da parede sem alteração da massa ventricular. (25)

A figura seguinte ilustra os diferentes tipos de *remodeling*.

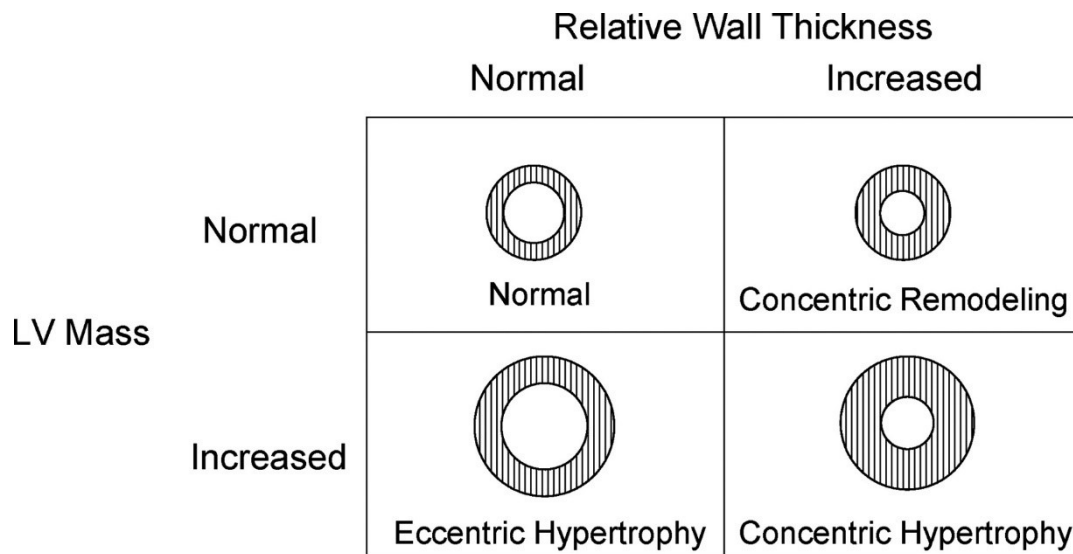


Figura 1. Classificação da geometria ventricular baseada na massa ventricular e espessura de parede relativa (rácio entre espessura da parede do VE e a dimensão diastólica) (24)

Os diversos mecanismos de compensação estão fisiologicamente interligados de uma forma tal, que as alterações hemodinâmicas ou hormonais acentuam o *remodeling* cardíaco e vice-versa, dando então origem a um círculo vicioso gradualmente mais prejudicial à função ventricular. (11)

A disfunção ventricular pode ser considerada sistólica quando a FEVE for inferior a 40% ou diastólica se for superior a esse valor. Cerca de 70% dos doentes com IC tem uma disfunção do tipo sistólica enquanto 30% tem IC com disfunção diastólica, contudo a maioria dos doentes com disfunção sistólica apresenta concomitantemente uma componente de disfunção diastólica. (11)

Em casos de disfunção sistólica, há um comprometimento da contratilidade do miocárdio e conseqüente redução da FEVE que leva a uma sobrecarga de volume. Desta forma, de acordo com o referido anteriormente, a disfunção sistólica está associada a anomalias estruturais associadas a hipertrofia ventricular excêntrica. (13)

No que concerne à disfunção diastólica, como está relacionada com um relaxamento deficiente do músculo cardíaco e perturbação do enchimento do VE, está associada a uma sobrecarga de pressão telediastólica. Assim sendo, este tipo de disfunção está associado a uma hipertrofia ventricular concêntrica em que as dimensões da cavidade são preservadas. (18)

Embora sejam evidentes algumas diferenças ao nível fisiopatológico, em termos clínicos os tipos de disfunção ao nível do miocárdio são idênticos, ocorrendo em ambos sobrecarga de volume, afetação da capacidade de exercício físico e impacto na qualidade de vida. (26)

4. Mecanismos Cardioprotetores dos iSGLT-2

A descoberta dos iSGLT-2 remonta ao ano de 1835 em que a Florizina foi extraída da casca de macieiras. Foi demonstrado que este composto diminuía a glicose plasmática e melhorava a resistência à insulina através da supressão da reabsorção renal de glicose. Este composto não foi utilizado como antidiabético, uma vez que não era um inibidor de SGLT seletivo e provocava efeitos adversos gastrointestinais, no entanto, serviu como estrutura inicial para o desenvolvimento de fármacos seletivos. (27) O primeiro iSGLT-2 aprovado para DM2 foi a Dapagliflozina em 2012, seguida da canagliflozina e empagliflozina. (28)

4.1. Mecanismo de ação dos iSGLT2

O co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) é uma proteína de membrana localizada na porção inicial do túbulo renal proximal responsável pela reabsorção de 80-90% da glicose filtrada pelo glomérulo. (29) Os iSGLT2 são uma nova classe farmacológica que bloqueia o transportador de glicose dependente de sódio 2. A inibição dos SGLT-2 leva à excreção urinária de glicose, reduzindo assim a sua concentração plasmática. (30) Deste modo, tanto o efeito osmótico da glicosúria como a natriurese contribuem para o efeito diurético dos iSGLT2 e conseqüente diminuição do volume plasmático. Os efeitos adversos desta classe farmacológica são reduzidos, assim como é rara a ocorrência de hipoglicemia, mesmo em doentes sem diabetes. (31)

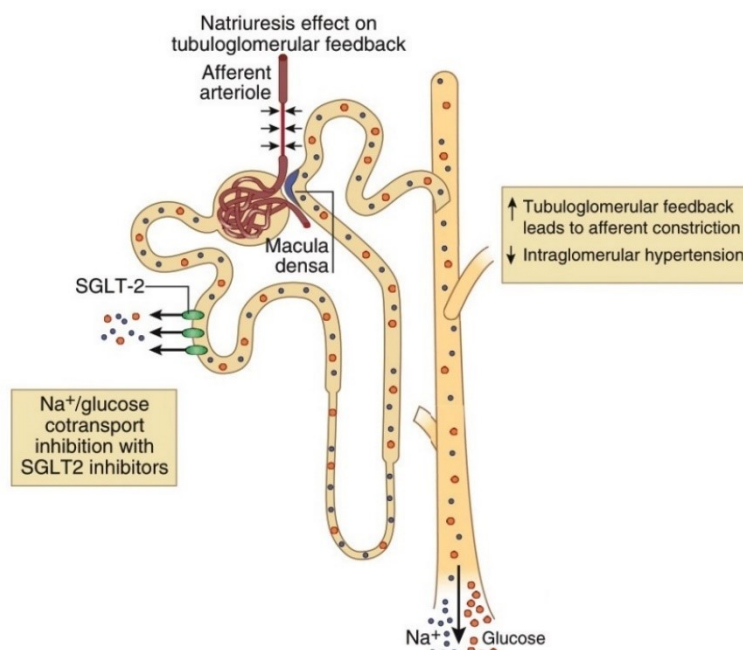


Figura 2. Mecanismos de ação dos iSGLT2 (adaptado de Kashihara et al. 2020 (30))

Para além dos efeitos glicosúricos já conhecidos dos iSGLT-2 usados em doentes com DM2, diferentes ensaios clínicos e pré-clínicos têm sido desenvolvidos nos últimos anos de forma a entender outros possíveis mecanismos responsáveis pelos excelentes resultados observados a nível cardiovascular. (32)

Posto isto, tentando conjugar as alterações fisiopatológicas conhecidas da IC com os dados que diferentes estudos foram demonstrando ao longo do tempo, será explicado, de seguida a ação dos iSGLT2 a nível vascular, hemodinâmico, renal, cardíaco e metabólico e como esta pode ter impacto num doente com IC. (33)

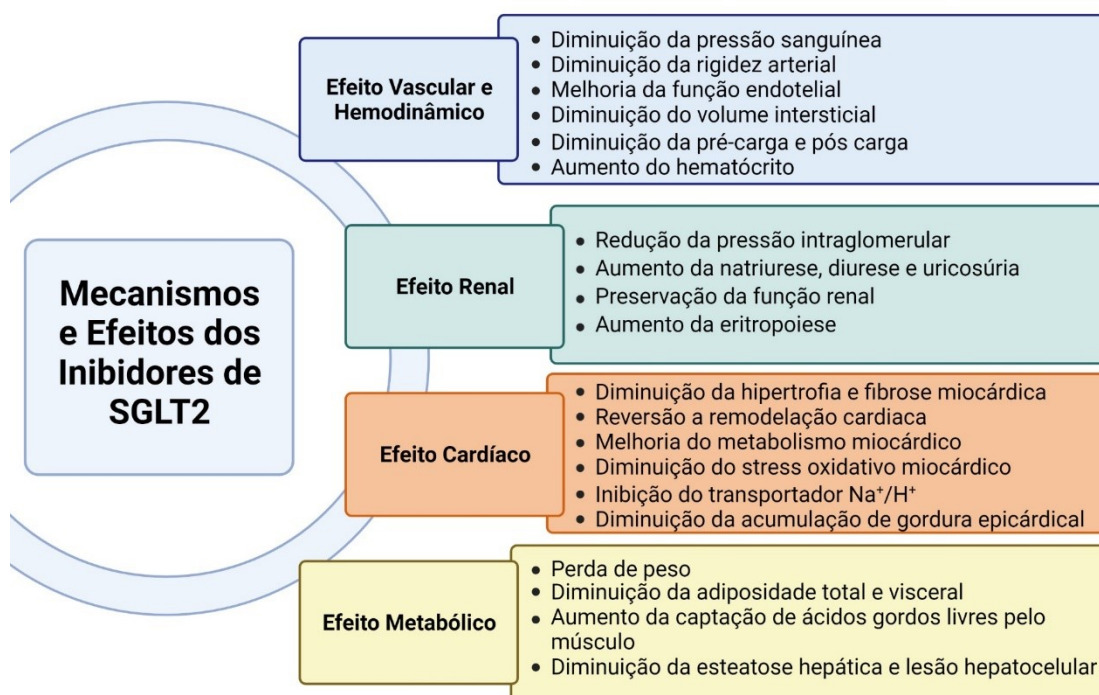


Figura 3. Mecanismos e efeitos dos iSGLT2 (adaptado de Seferovic et al. 2020 (10))

4.2. Efeitos vasculares e hemodinâmicos

4.2.1. FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

Com a utilização dos iSGLT2 verificou-se uma melhoria da função ventricular esquerda, tanto pela redução da pré-carga, secundária à natriurese e diurese osmótica, como pela diminuição da pós-carga, devido à redução da pressão arterial e melhoria da função vascular. (34)

4.2.2. FUNÇÃO ENDOTELIAL

Estudos demonstraram que os iSGLT2 reduzem a estimulação simpática, bloqueando assim o círculo vicioso de elevação crônica da pressão arterial que, não só leva à hipertensão e lesão renal, como também contribui para a rigidez aórtica. (35)

Ensaio em animais mostraram ainda que os iSGLT2 induzem vasodilatação aórtica pela ativação de canais de potássio dependentes de voltagem e de proteína quinase G. (35)

4.2.3. HEMATÓCRITO

Diversos estudos que pretendem constatar a eficácia cardiovascular dos iSGLT2 em doentes com IC verificaram uma subida de 2-4% nos valores de hematócrito. Esta alteração pode ser, desde logo, justificada pela redução do volume plasmático e consequente hemoconcentração. No entanto, uma vez que também foi verificado concomitantemente aumento da secreção da eritropoietina e reticulocitose, acredita-se que haja estimulação direta da eritropoiese. (34) (36)

A hemoconcentração constatada pela inibição dos SGLT-2 aumenta a libertação de oxigénio para os tecidos, tais como o cardíaco, conferindo assim um efeito cardioprotetor. (37)

4.3. Efeitos renais

Os iSGLT2 parecem induzir menos distúrbios eletrolíticos, ativação neuro-hormonal ou declínio da função renal, que é verificada comparativamente com diuréticos. (10)

Através do efeito osmótico exercido pela glicosúria e natriurese, haverá maior quantidade de líquido no túbulo distal, aumento da libertação de sódio para o aparelho justaglomerular da mácula densa e consequente ativação do *feedback* tubuloglomerular. Este mecanismo gera vasoconstrição da arteríola aferente e redução da pressão intraglomerular que confere assim proteção ao nefrónio. (34)

Os uso prolongado de diuréticos da ansa leva a uma inibição do transportador $N^+/K^+/2Cl^-$ na mácula densa, com ativação do SRAA e aumento compensatório da reabsorção de sódio. Este aumento na reabsorção de sódio, atenua a natriurese do diurético da ansa, contribuindo para um fenómeno de resistência conhecido por "*braking phenomenon*". Dado que os iSGLT2 não inibem a deteção da mácula densa, não se verifica aumento na ativação do eixo SRAA, nem este fenómeno de resistência. (31)

Constata-se que com o uso dos iSGLT2 há uma redução do volume plasmático sem aumento compensatório da frequência cardíaca. Desta forma, pensa-se que devido à redução do stress renal, há uma diminuição da ativação do sistema nervoso simpático aferente renal. (38)

A IC caracteriza-se pela retenção hidrosalina, com risco de edema pulmonar ou periférico. A resolução desta congestão de fluidos é assim um dos principais objetivos do tratamento. Um dos maiores riscos no tratamento desta congestão é a redução excessiva do volume plasmático, com consequente redução do enchimento arterial, perfusão de órgãos, hipotensão e ativação neuro-hormonal. Ensaio recentes com o objetivo de estudar comparativamente estas alterações de volume constataram que os iSGLT2 exercem uma maior ação na redução do volume do fluido intersticial do que no volume de sangue, prevenindo assim a hipoperfusão por vezes observada com outros diuréticos. (10)

4.4. Efeitos cardíacos

4.4.1. CORPOS CETÓNICOS

Durante a terapia com iSGLT2 foi evidente um aumento na produção de corpos cetônicos que se pensa conferir proteção contra a morte cardiovascular e IC através da melhoria de diferentes parâmetros como: a eficiência cardíaca, o débito cardíaco, a contratilidade do miocárdio e a eficiência do substrato utilizado. (39)

O coração saudável consegue alternar facilmente a sua fonte de energia de acordo com a carga de trabalho, as hormonas em circulação, a perfusão do tecido ou a disponibilidade do substrato de energia. O substrato usado para o metabolismo oxidativo mitocondrial pode variar entre ácidos gordos livres, glicose, lactato, cetonas e aminoácidos. Num coração com IC há uma menor capacidade deste para oxidar ácidos gordos tornando-se a oxidação de corpos cetônicos uma fonte de energia alternativa. (39) (40)

Com o tratamento com iSGLT2 há uma redução dos níveis de glicose no plasma que obriga as células a alterar o seu metabolismo. A criação deste “estado de jejum” induz a lipólise no tecido adiposo, com maior mobilização de ácidos gordos para o fígado, onde serão posteriormente β -oxidados em acetil-CoA e convertidos em corpos cetônicos, como o β -hidroxibutirato (β -HB). Nesta condição de hipercetonemia semelhante ao jejum prolongado há elevada captação de β -HB pelo transportador de monocarboxilato (MCT) do miocárdio e, posteriormente na mitocôndria, é catalisado pela β -hidroxibutirato desidrogenase 1 (HBD) em acetoacetato. Esta enzima HBD é fundamental na oxidação dos corpos cetônicos nas células cardíacas e existem evidências que tem uma regulação positiva em corações hipertrofiados ou com IC. Quando o acetoacetato chega à forma de Acetil-CoA entra no Ciclo de Krebs para a fosforilação oxidativa. Com o excesso de Acetil-CoA obtido pela via da oxidação de β -HB, há restrição das restantes vias de obtenção adicional de Acetil-CoA inibindo assim a piruvato desidrogenase (PDH) e a β -oxidação de ácidos gordos. No miocárdio há preferência pela oxidação de cetonas uma vez que, dentro de todas as formas de obtenção de energia, esta é a que tem maior produção de ATP por consumo de oxigénio a nível mitocondrial, o que comprova ser uma fonte de energia mais eficiente. Com o aumento de hematócrito associado à toma de iSGLT2, há também uma maior disponibilidade de O₂ para o músculo cardíaco, aumentando ainda mais a sua eficiência. (37)

Os iSGLT2 demonstraram ter uma elevada afinidade para o local de ligação extracelular de Na⁺ no transportador NHE1, reduzindo a concentração de Na⁺ citoplasmática em miócitos cardíacos. Uma vez que tanto a empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina evidenciaram resultados semelhantes no que toca à concentração de sódio intracelular, considera-se que a inibição de NHE1 se trata de um efeito da classe dos iSGLT2 e é ainda independente da presença de glicose. (10)

A inibição de NHE1 pelos iSGLT2 é constatada pelas reduções de sódio e cálcio citoplasmático e pelo aumento de cálcio mitocondrial. Esta correção dos gradientes de Na⁺ e Ca²⁺ dos diferentes espaços celulares dos miócitos cardíacos melhora a incompatibilidade energética mitocondrial e a produção de ROS, interrompendo o círculo vicioso por detrás da sobrecarga citoplasmática de sódio e stress oxidativo dos miócitos cardíacos. (43) (44)

Ainda que não atue no tecido isquémico, os iSGLT2 parecem ter um papel cardioprotetor antes da isquemia prejudicial, uma vez que o aumento de cálcio mitocondrial demonstrou prevenir a morte súbita e o desenvolvimento de IC. (43) (45)

O facto de os iSGLT2 reduzirem as arritmias e a morte súbita cardíaca vai ao encontro dos resultados do ensaio EMPA-REG OUTCOME, em que se verificou uma redução da incidência da morte subita cardíaca em comparação com o grupo de controlo (1,1% vs 1,6%). (42)

Ensaio pré-clínicos com inibidores de NHE1 demonstraram também redução no desenvolvimento de hipertrofia e IC. (46)

4.4.3. FIBROSE CARDÍACA

A fibrose miocárdica contribui para o comprometimento da contratilidade cardíaca, para a disfunção do VE e desenvolvimento e/ou agravamento da IC. Ao suspender este processo de *remodeling* cardíaco, talvez seja possível alterar a progressão da IC ou até mesmo a reversão desta. (47)

Pensa-se que os iSGLT2 podem ter efeitos antifibróticos através de três modos complementares: supressão da síntese de colagénio; inibição dos miofibroblastos; e ativação de macrófagos M2, fundamentais na cicatrização de feridas e reparação de tecidos através da secreção da IL-10. (35)

4.5. Efeitos metabólicos

4.5.1. PESO CORPORAL

O tratamento com iSGLT2, promove um aumento da excreção de glicose urinária diária, levando, em média, a uma redução de 2-4kg do peso corporal. (48)

A resistência à insulina no miocárdio é comum na IC grave, independentemente da presença de diabetes. Desta forma, acredita-se que a perda de peso, melhore a sensibilidade à insulina do miocárdio. (49)

4.5.2. ÁCIDO ÚRICO

Elevadas concentrações de ácido úrico estão associadas a um risco aumentado de hipertensão, doenças cardiovasculares e doença renal crónica (DRC). Uma vez que os iSGLT2 reduzem as concentrações séricas de ácido úrico pelo aumento da sua excreção renal, acredita-se que a melhoria destes valores séricos possam contribuir para uma diminuição de complicações cardio-renais em doentes com IC. (50) (36)

4.5.3. EFEITOS HEPÁTICOS

O tratamento com iSGLT2 evidenciou, em diferentes estudos clínico uma redução dos marcadores de lesão dos hepatócitos, tais como, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-gutamil transferase (GGT). (51) Em doentes com DM2 em tratamento com dapagliflozina foi ainda registada uma diminuição na esteatose hepática, comprovada por ressonância magnética, em comparação com o grupo de controlo. (52)

4.5.4. TECIDO ADIPOSEO

Os iSGLT2 aumentam os níveis de adiponectina no organismo. A adiponectina tem a capacidade de reduzir a produção de glicose no fígado e inibir o fator de necrose tumoral α – TNF- α , uma citocina inflamatória. Além disso, verifica-se também que, quando há níveis elevados de adiponectina, há uma redução no peso corporal, na gordura total corporal e nos níveis basais de insulina no plasma. (53)

O tecido adiposo é o principal local de produção de leptina, uma adipocina pró-inflamatória que auxilia a fibrose cardíaca, promovendo assim o desenvolvimento de IC em doentes com DM2. Além disso, esta adipocina aumenta ainda a expressão dos recetores de SGLT-2 no nefrónio, promovendo a retenção de sódio no organismo. Os

iSGLT2, ao inibir diretamente o transportador e reduzir o tecido adiposo visceral, bloqueiam a ação da leptina. (53)

O volume de tecido adiposo epicárdico tem uma relação direta com a gravidade da doença arterial coronária. Um estudo demonstrou que com o tratamento com dapagliflozina, este volume de tecido adiposo epicárdico reduzia significativamente, conduzindo assim a fortes benefícios cardíacos. (54)

5. Inibidores SGLT-2 como Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Diferentes ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de entender os efeitos terapêuticos dos iSGLT2 no tratamento da IC. Os principais ensaios clínicos existentes neste âmbito serão abordados a seguir, por ordem cronológica, dos ensaios já concluídos e publicados. (35)

5.1. EMPA-REG OUTCOME

O primeiro ensaio, concluído em 2015, que analisou o desfecho cardiovascular para a classe dos iSGLT2, foi o *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME). O objetivo deste estudo foi investigar a segurança do tratamento com empagliflozina em doentes com DM2 com alto risco cardiovascular. (55)

Este ensaio randomizado e duplamente-cego contou com 7020 participantes incluídos em 3 grupos: um recebeu o placebo diariamente e os outros dois receberam 10 mg ou 25 mg de empagliflozina diariamente. O desfecho final primário era composto pela ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: morte cardiovascular (incluindo acidente vascular cerebral (AVC) ou EAM); enfarte do miocárdio não fatal (excluindo EAM silencioso); e AVC não fatal. O desfecho secundário incluiu os mesmos pressupostos do desfecho primário com a adição das hospitalizações por angina instável. (56)

O desfecho primário foi observado em 10,5% dos doentes presentes nos grupos em tratamento com empagliflozina e em 12,1% dos doentes do grupo do placebo. (56)

Entre os grupos de empagliflozina em estudo não se verificaram diferenças de resultados para o desfecho secundário. No entanto, comparando o grupo de placebo e os grupos de empagliflozina, verifica-se que houve uma redução de 38% por mortes cardiovasculares; 35% por hospitalização por IC e 32% de mortes por qualquer causa. (56)

5.2. CANVAS

O segundo estudo que avaliou o desfecho cardiovascular com a toma de iSGLT2 foi o *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study* (CANVAS), com o objetivo de estimar o risco de eventos cardiovasculares em doentes com DM2 em tratamento com canagliflozina. (55)

Este ensaio randomizado e duplamente-cego contou com 4330 participantes divididos equitativamente em 3 grupos: um grupo-placebo e outros dois que recebiam 100mg e 300mg de canagliflozina diariamente. O desfecho primário era composto pela ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. (57)

Ao analisar os resultados obtidos pelo grupo em tratamento com a canagliflozina concluiu-se que houve uma redução do desfecho primário quando comparado com o grupo-placebo (26,9 vs 31,5 participantes por 1.000 doentes-ano). As hospitalizações por IC, um dos parâmetros de desfecho secundário, revelaram também uma redução significativa no grupo em estudo em relação ao grupo-placebo (5,5 vs 8,7 participantes por 1.000 doentes-ano) (57)

Apesar dos resultados terem sido favoráveis na população em tratamento com canagliflozina, não foram suficientemente significativos no que respeita à redução da mortalidade. Acredita-se que este valor se deva ao facto da reduzida percentagem de participantes com doença cardiovascular estabelecida no início do estudo. (35)

5.3. DAPA-HF

Uma vez entendidos os benefícios cardiovasculares dos iSGLT2 em doentes com doença cardiovascular ou alto risco de a desenvolver, o ensaio *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure* (DAPA-HF). foi o primeiro estudo projetado para avaliar especificamente o efeito desta classe farmacológica em doentes com ICFER em doentes com ou sem diabetes. (55)

Este estudo procurou entender se a toma diária de 10mg de dapagliflozina, em comparação com o placebo, melhorava a morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos doentes de IC sintomáticos, classe II-IV da escala de NYHA, com FEVE $\leq 40\%$, estando estes a ser tratados de acordo com as diretrizes reconhecidas para o tratamento da IC. O desfecho primário deste ensaio era composto por morte cardiovascular ou

agravamento da IC (verificada por hospitalização e recorrência ao serviço de urgência). (9)

Dos 4744 participantes, houve menos desfechos primários na população em tratamento com dapagliflozina do que no grupo placebo (16,3% vs 21,2%). Especificamente, ao comparar a população em tratamento com o iSGLT2 com o grupo controle verificou-se uma redução de primeiros episódios de agravamento da IC (10% vs 13,7%); menos mortes por causas cardiovasculares (9,6% vs 11,5%); e também um menor número de mortes por causas variadas (11,6% vs 13,9%). Os resultados obtidos foram idênticos para os participantes com e sem diabetes. (9)

O ensaio DAPA-HF confirmou assim que a redução de risco para morte cardiovascular ou para o agravamento da IC era independente da presença ou ausência de diabetes, em doentes com ICFER.

5.4. EMPEROR-Reduced

Recentemente foram também conhecidos os resultados do ensaio *EMPaGliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced) cujo objetivo de estudo em muito se assemelha ao DAPA-HF – entender a segurança e eficácia da empagliflozina em doentes com ICFER e terapêutica médica otimizada orientada pelas diretrizes. (55)

Neste ensaio randomizado e duplamente-cego, os 3730 participantes com IC classe II-IV na escala NYHA e FEVE $\leq 40\%$ foram divididos uniformemente por um grupo placebo e um grupo a tomar diariamente 10mg de empagliflozina. O desfecho primário compreendia a morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por agravamento da IC. (6)

A população-alvo deste estudo, ainda que semelhante à do estudo DAPA-HF, envolvia um maior número de doentes com IC mais avançada, com FEVE marcadamente reduzida e com concentrações mais elevadas de porção N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP). O número de participantes sem DM2 era aproximadamente 50% tal como em DAPA-HF. (6)

Na análise dos dados verificou-se uma menor frequência de morte cardiovascular ou hospitalizações por agravamento de IC nos participantes em tratamento com empagliflozina (19,4% vs 24,7%) independentemente da presença de diabetes. Como desfecho secundário foi também analisada a taxa de declínio anual da estimativa da taxa

de filtração glomerular (eTFG) que demonstrou ser significativamente mais lenta nos doentes tratados com a classe farmacológica em estudo. Além disso, também neste grupo houve um menor número de complicações renais, entre as quais diálise crônica, transplante renal ou rápida redução da eTFG. (6)

Corroborando os resultados do estudo DAPA-HF, também o EMPEROR-Reduced apresentou um menor risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC em doentes em tratamento com iSGLT2, independentemente da presença ou ausência de diabetes. Estes dois estudos são os únicos com resultados até ao momento, que avaliaram o efeito dos iSGLT2 na mortalidade e morbidade em doentes com ICFER sintomática, NT-proBNP elevados, com ou sem DM2. (6)

Ambos os ensaios, DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram um bom perfil de segurança com os inibidores de SGLT-2, havendo um menor número de efeitos adversos em comparação com o grupo placebo. Analisando particularmente episódios de cetocidose, estes foram raros, existindo apenas 3 casos em DAPA-HF (doentes com DM2) e sem qualquer caso descrito no estudo EMPEROR-Reduced. (58)

6. Perspetivas futuras

6.1. iSGLT2 no tratamento da ICFEP

A Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) está associada a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade assim como a elevados custos de saúde. A associar a este facto verifica-se que uma grande percentagem de doentes com DM2 tem elevado risco de desenvolver ICFEP.

Apesar da prevalência deste tipo de IC, ainda não existe nenhum tratamento eficaz aprovado que demonstre benefícios na redução de hospitalizações ou mortalidade por ICFEP. Atualmente a base para o tratamento farmacológico destes doentes é limitada a diuréticos para alívio dos sintomas, sem quaisquer vantagens a longo prazo ou na melhoria da função cardíaca. Estes doentes apresentam uma reduzida qualidade de vida e uma degradada capacidade funcional.

Uma vez que os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced apresentaram resultados tão satisfatórios na redução de hospitalizações e mortalidade de doentes com ICFEP em tratamento com iSGLT2 e, tal como referido no capítulo 4, esta classe farmacológica tem efeitos multissistémicos tão vastos, acredita-se que os iSGLT2 possam ser um fármaco determinante no tratamento da ICFEP.

Com esta visão, estão de momento a decorrer diversos ensaios que visam analisar o impacto que a classe dos inibidores de SGLT-2 tem no tratamento da IC com fração de ejeção > 40%.

O estudo *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved) tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança da toma diária de 10mg de empagliflozina em doentes com ICFEP em comparação com um grupo-placebo. Tal como no EMPEROR-Reduced, os desfechos primários deste estudo compreendem a morte por causas cardiovasculares ou a hospitalização por agravamento da IC. (55) (59)

O estudo *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER) pretende analisar o efeito do tratamento com 10 mg de dapagliflozina diária (versus placebo) na redução da morte cardiovascular, recorrência ao Serviço de Urgência ou hospitalização por IC de doentes com mais de 40 anos, com ICFEP de classe II-IV de NYHA. Como desfecho secundário, este ensaio avalia

ainda a qualidade de vida dos participantes através do questionário *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), um instrumento validado para avaliar a percepção que o doente com IC tem do estado de saúde. O questionário contém 23 itens que avaliam a capacidade física e social, sintomas e impacto da IC na sua qualidade de vida. (55) (60)

Ambos os estudos terão um papel fundamental na descoberta da potencialidade dos iSGLT2 no tratamento da ICFEP. Estima-se que os resultados sejam divulgados até ao final do presente ano.

6.2. Nefroproteção dos iSGLT2

É muito frequente o desenvolvimento de IC na população com DRC, assim como é comum em doentes com insuficiência cardíaca congestiva mal controlada registar-se um agravamento da função renal. (57) (61)

Desta forma, além de ser indispensável ter em consideração o papel nefroprotetor em doentes com IC com fatores de risco para desenvolver complicações renais, também já existem estudos que comprovam que a administração de iSGLT2 em doentes com DRC, com ou sem diabetes, confere proteção cardiovascular e renal – comprovada pela redução do declínio na eTFG, da evolução para doença renal terminal e de menor número de mortes por causas cardiovasculares ou renais. (62)

Dados os resultados promissores neste âmbito, a classe farmacológica dos iSGLT2 torna-se muito benéfica para os doentes que concomitantemente à IC têm também agravamento da função renal. (63)

6.3. Inibição conjugada de SGLT-1 e SGLT-2

O inibidor do co-transportador de sódio-glicose 1 (iSGLT1) tem ação nos seguintes locais: no intestino delgado proximal reduz a absorção da glicose (reduzindo a hiperglicemia pós-prandial em doentes diabéticos) (64); no túbulo contornado distal do nefrónio inibe a reabsorção da glicose filtrada pelo glomérulo; e nos miócitos cardíacos danificados reduz as ROS, prejudiciais ao desempenho do tecido cardíaco. (65)

A nível renal, os iSGLT2 impedem a reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal. Esta inibição aumenta a carga de glicose sobre o co-transportador de sódio-glicose 1 (SGLT-1). Com a dupla inibição dos transportadores SGLT-1 e SGLT-2, a

glicosúria torna-se assim mais eficaz, sem sobrecarga em nenhum dos transportadores. (65)

A sotagliflozina é o primeiro inibidor com ação dupla nos transportadores SGLT-1 e SGLT-2. Este inibidor mostrou também ser eficaz na redução do número de hospitalizações por IC, na morte por causas cardiovasculares e no tratamento de doentes com agravamento recentes da IC. (66)

A nível cardíaco, tal como o transportador NHE1, também o transportador SGLT-1 tem evidências de uma regulação positiva na IC ou na lesão das células cardíacas. Esta sobreexpressão leva à acumulação de Ca^{2+} intracelular, o que danifica o metabolismo das mitocôndrias e aumenta o stress oxidativo dos miócitos cardíacos. (67)

Em ensaios pré-clínicos comprovou-se uma melhoria na remodelação da aurícula esquerda em ratos com ICFEP e, *in vitro*, as mesmas células evidenciaram uma menor magnitude de eventos arrítmicos. (67)

Para perceber a eficácia desta dupla inibição em doentes com IC, está de momento a decorrer o ensaio Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF) que tem como objetivo investigar em doentes DM2, hemodinamicamente estáveis, com agravamento recente da IC, o efeito da sotagliflozina na morte cardiovascular, hospitalização por IC ou na recorrência ao Serviço de Urgência. (66)

No futuro devem ser desenvolvidos mais estudos direcionados à sotagliflozina em doentes sem diabetes nem DRC, de forma a perceber mais especificamente o comportamento deste fármaco em doentes apenas com patologia cardíaca.

6.4. Combinação do uso de iSGLT2 com diuréticos de ansa

Os iSGLT2 quando combinados com diuréticos de ansa, obtiveram uma melhoria na natriurese, mostrando um efeito sinérgico a nível renal entre estas duas classes de fármacos. Este perfil diurético pode apresentar vantagens significativas no controlo do volume sanguíneo em doentes com IC. (68)

Salienta-se que com esta conjugação, não só se verificou um aumento da natriurese e redução da pressão arterial, como também não se verificou perda de eletrólitos, disfunção renal ou ativação neuro-hormonal. Com a toma de apenas empagliflozina, verificou-se um aumento da excreção de sódio e ácido úrico, uma redução no magnésio

e a manutenção dos valores de potássio. Por outro lado, na conjugação deste iSGLT2 com a bumetanida (um diurético de ansa) observou-se um aumento na natriurese sem qualquer alteração da excreção de potássio magnésio ou no ácido úrico. (31)

Uma vez que os estudos desenvolvidos que mostraram esta correlação positiva entre estes dois fármacos envolveram ambos doentes com IC e DM2, é importante continuar a realizar ensaios nesta temática, que não só incluam um maior número de participantes, como também que estes não tenham DM2 associada, dado que se podem verificar outras alterações no perfil diurético.

6.5. Ensaios pré-clínicos e clínicos em doentes com IC sem associação com DM2

Estando comprovado que a fisiopatologia da diabetes interfere em diversos sistemas do organismo, seria interessante realizar mais estudos pré-clínicos em células/animais apenas com patologia de IC e confirmar os mecanismos diretamente envolvidos na ação dos iSGLT2. A melhoria dos valores de glicose em doentes diabéticos é, por si só, um indicador positivo com influência nos restantes sistemas, que reduz o risco de desenvolver ou agravar outras comorbidades. Ao entender com mais especificidade o mecanismo de ação dos iSGLT-2 num doente exclusivamente com IC, conseguimos aferir os diferentes locais de impacto, assim como possíveis interações vantajosas ou prejudiciais que esta classe possa ter com outros fármacos.

A nível clínico, conhecendo o papel dos iSGLT2, poder-se-ia direcionar mais especificamente os parâmetros a avaliar para aqueles que, dada à ação do fármaco, fossem mais prováveis de registar melhorias. Esses parâmetros podem ser de origem tanto bioquímica, como imagiológica.

7. Conclusão

Apesar do desenvolvimento e investigação terapêutica em curso, a IC continua a estar associada a um mau prognóstico. Ao longo dos últimos anos, diferentes estudos clínicos e pré-clínicos têm sido desenvolvidos de forma a: perceber os vários locais de ação e efeitos que os inibidores de SGLT-2 têm nos diferentes órgãos e sistemas; comprovar a hipótese de que esta classe farmacológica não só traz benefícios cardioprotetores como também melhorias concretas na sobrevida e qualidade de vida dos doentes com IC. (10)

De todos os estudos desenvolvidos salienta-se os ensaios DAPA-HF e EMPEROR-Reduced por serem os mais atuais, não terem incluído exclusivamente doentes com DM2 e envolverem um número elevado de participantes. Em ambos os ensaios combinados, os participantes em tratamentos com iSGLT2 demonstraram uma redução de 13% por todas as causas de morte; uma redução de 14% nas mortes de origem cardiovascular e uma redução relativa de aproximadamente 30% no risco de hospitalização por IC. (58)

Dadas estas novas evidências clínicas, a *Heart Failure Association* (HFA) da ESC emitiu um novo parecer no final do ano de 2020, com novas recomendações no uso de iSGLT-2 para o tratamento da IC (69) que incluem as seguintes indicações:

- a recomendação da canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina ou ertugliflozina para a prevenção da hospitalização por IC em doentes diabéticos e com alto risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida;
- a recomendação da dapagliflozina e empagliflozina em doentes sintomáticos com ICFER e sob terapêutica médica otimizada orientada pelas diretrizes, para a redução do risco de hospitalização por agravamento da IC ou morte cardiovascular, independentemente da presença de DM2.

Outros estudos estão a ser desenvolvidos para aprofundar o conhecimento dos iSGLT2 nos diferentes mecanismos de ação para tratamento da IC e apurar as potencialidades desta classe farmacológica no tratamento da IC aguda, da ICFEP ou da DRC. (10)

Referências bibliográficas

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
2. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3(2):105-13.
3. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25.
4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *The Lancet.* 2019;393(10166):31-9.
5. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):196-213.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
7. Fukuoka S, Dohi K, Takeuchi T, Moriwaki K, Ishiyama M, Omori T, et al. Mechanisms and prediction of short-term natriuretic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in heart failure patients coexisting type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels.* 2020;35(9):1218-26.
8. Lytvyn 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(17):1643-58.

9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
10. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1495-503.
11. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
12. J. Larry Jameson ASF, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 20^o ed.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
14. Laukkanen A, Ikaheimo M, Luukinen H. Practices of clinical examination of heart failure patients in primary health care. *Cent Eur J Public Health*. 2006;14(2):86-9.
15. Ahmed A. Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(1):11-30.
16. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):574-81.
17. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
18. Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(7):375-86.

19. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(6):795-800, 21-2.
20. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598-617.
21. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327.
22. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
23. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European Journal of Heart Failure.* 2002;4(4):531-9.
24. Lüscher TF, Camm JA, Maurer G, Serruys P. ESC CardioMed – the new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. *Cardiovascular Medicine.* 2018.
25. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123(3):327-34.
26. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, Committee ASA, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84.
27. Ho LT, Kulkarni SS, Lee JC. Development of sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitors as potential anti-diabetic therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(12):1476-512.
28. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015;66:255-70.
29. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94.

30. Kashihara N, Kidokoro K, Kanda E. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and underlying mechanisms. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(1):112-8.
31. Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure. *Cell Metab.* 2020;32(1):13-4.
32. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20):e013389.
33. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2021;232:10-22.
34. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:161-74.
35. Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res.* 2021;12(2):60-6.
36. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-63.
37. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1108-14.
38. Verma S. Are the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors Due to Inhibition of the Sympathetic Nervous System? *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(2):180-2.
39. 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.

40. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508-11.
41. Jiang K, Xu Y, Wang D, Chen F, Tu Z, Qian J, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell*. 2021.
42. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):12-8.
43. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73.
44. Lin YW, Chen CY, Shih JY, Cheng BC, Chang CP, Lin MT, et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Hemodynamics and Mitigates Arrhythmogenesis in Mitral Regurgitation-Induced Myocardial Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019274.
45. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):435-7.
46. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6.
47. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-74.
48. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262-74.
49. Yurista SR, Sillje HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):862-73.

50. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21.
51. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Diabetologia*. 2018;61(10):2155-63.
52. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnstrom M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-34.
53. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2019;51(8):487-94.
54. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6.
55. U.S.N.L.M. ClinicalTrials.gov [Internet]. U.S. National Library of Medicine [cited 2021 May 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
56. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
57. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
58. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020;396(10254):819-29.

59. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2383-92.
60. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Will the DELIVER Study Deliver? *Diabetes Ther.* 2020;11(10):2207-19.
61. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
62. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
63. Panchapakesan U, Pollock C. Organ protection beyond glycaemic control with SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):223-4.
64. Powell DR, Zambrowicz B, Morrow L, Beysen C, Hompesch M, Turner S, et al. Sotagliflozin Decreases Postprandial Glucose and Insulin Concentrations by Delaying Intestinal Glucose Absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4).
65. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):20.
66. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.
67. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):7.
68. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-39.

69. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1984-6.