

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

VINÍCIUS ORO POPP

Uso de inibidores do SGLT2 em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e o impacto da terapia nos parâmetros de remodelamento ventricular

São Paulo  
2025

VINÍCIUS ORO POPP

Uso de inibidores do SGLT2 em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e o impacto da terapia nos parâmetros de remodelamento ventricular

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Gomes Lima

São Paulo

2025

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Popp, Vinícius Oro

Uso de inibidores do SGLT2 em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e o impacto da terapia nos parâmetros de remodelamento ventricular / Vinícius Oro Popp; Eduardo Gomes Lima, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose 2.Diabetes mellitus 3.Doença da artéria coronariana 4.Revascularização miocárdica 5.Circulação extracorpórea 6.Remodelação ventricular I.Lima, Eduardo Gomes, orient. II.Título

USP/FM/DBD-038/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Popp VO. Uso de inibidores do SGLT2 em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e o impacto da terapia nos parâmetros de remodelamento ventricular [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2025.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

A minha mãe Dorozani, por toda entrega, zelo, bravura, direção, resiliência, carinho e educação que concedeu a mim.

Ao meu pai Neudir, pelo companheirismo, atenção, paciência, respeito, bom humor e simplicidade.

Os maiores exemplos de integridade e benevolência eu sempre tive em casa. Obrigado por tanto lutarem por essa família.

A minha irmã Júlia, que desde muito cedo me ensinou a desenvolver o ato de cuidar. E hoje me acompanha nessa trajetória gratificante de cuidar dos outros na medicina.

A minha namorada e companheira Giovanna, que com toda sua leveza e amorosidade ganhou os meus dias e faz deles mais belos e alegres.

A minha grande família Oro e Popp, que sempre pude contar e pertencer.

Ao meu finado avô Avelino Oro que partiu deste mundo nesta instituição, em meio a uma pandemia, durante a minha residência em cardiologia. Junto a ele sempre aprendi a importância da verdade e da dedicação.

Aos meus padrinhos Mauro e Rose, que em momentos de dificuldade custearam meus estudos durante a minha infância.

Aos meus amigos do Colégio Estadual do Paraná e da Universidade do Vale do Itajaí que sempre estiveram presentes nos momentos da minha vida.

Aos meus professores que me inspiraram a voos altos e a buscar mais.

Aos meus colegas da medicina que tanto me ensinaram.

Aos alunos e residentes que ainda hoje me ensinam.

A Deus por me guiar em meu propósito nesta vida e por me manter perseverante em viver sonhos que ainda nem existem.

E, por fim, aos pacientes: a razão principal desta obra.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Eduardo Gomes Lima, por ter acreditado e apoiado na construção deste estudo. Professor, médico e pesquisador que apresenta a capacidade de ensinar e, principalmente, inspirar seus residentes. Esse trabalho é fruto do conhecimento e da dedicação que você vive o seu dia a dia. Você é um exemplo para mim e espero poder passar adiante muito do que aprendi com você.

A minha namorada Giovanna, que me apoiou e deu todo seu carinho durante os longos períodos de dedicação ao doutorado. Também me amparou com seus conselhos e trabalhou intensamente nas coletas de dados deste trabalho.

A minha irmã Júlia que contribuiu muitas vezes na construção deste projeto, com um extremo zelo e cuidado me auxiliou em revisões deste material e na coleta de dados hospitalares.

A minha amiga e dupla de residência Letícia Neves. A primeira pessoa que conheci no InCor-HCFMUSP foi justamente a que se tornaria minha companheira nesses anos de instituto. Muito obrigado pela sua amizade, paciência e dedicação.

Aos meus amigos de residência médica do InCor-HCFMUSP, Arthur Cicupira, Felipe Cabral, Afonso, Beth, Pablo Cartaxo e Marcel por toda a parceria diária, desde plantões, visitas, conversas, aulas da pós. Vocês tornaram esse desafio muito mais leve.

A unidade clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração coordenada pelo Prof. Dr. Carlos Serrano. Um local ímpar deste grande instituto onde pude construir esta pesquisa e aprofundar conhecimentos criticamente em doença arterial coronariana.

A Monique Torres, por toda ajuda nos agendamentos de exames dos pacientes do estudo. A Paula pela colaboração durante a execução do estudo e pela gestão dos pacientes da pesquisa. A Simone pelo suporte integral na unidade desde os tempos de residência.

As colegas cardiologistas de Curitiba: Carolina Stoll, Bruna Dóris, Even e Camila Hartmann. Que muitas vezes me cobriram em atividades hospitalares pelo Hospital Universitário Cajuru e Hospital São Marcelino Champagnat enquanto eu estava realizando atividades da minha tese em São Paulo.

Ao Dr. Gustavo Lenci Marques e a Dra. Lidia Zytynski Moura, que além de colaborarem com suas reflexões acerca deste trabalho, também acreditaram em meu

desenvolvimento desde que voltei a Curitiba - PR. Vocês são médicos e professores que me inspiro e que tenho a honra de compartilhar meu dia a dia.

Aos estimados pacientes por toda entrega que tiveram ao participar de uma pesquisa clínica e por aceitarem o desafio de contribuir para a comunidade científica e a sociedade.

*Que o breve  
seja de um longo pensar*

*Que o longo  
seja de um curto sentir*

*Que tudo seja leve  
de tal forma  
que o tempo nunca leve.*

*Alice Ruiz*

## RESUMO

Popp VO. Uso de inibidores do SGLT2 em diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e o impacto da terapia nos parâmetros de remodelamento ventricular [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2025.

O diabetes mellitus (DM) e a doença coronariana multiarterial frequentemente coexistem e aumentam a morbimortalidade. A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com circulação extracorpórea (CEC) é frequentemente indicada para esses pacientes como primeira linha de tratamento. Os iSGLT2 têm sido estudados por seu potencial em melhorar a função mitocondrial e conseqüentemente a função cardíaca, reduzindo hipertrofia e fibrose ventricular. Entretanto, pacientes cardiopatas submetidos ao procedimento cirúrgico com CEC nunca foram avaliados para o uso dessa medicação. Este estudo avalia se os iSGLT2 podem atenuar os impactos adversos da CRM com CEC em pacientes coronariopatas e diabéticos, melhorando parâmetros ecocardiográficos de remodelamento ventricular, como o índice de massa ventricular esquerda indexada (IMVEi). Metodologia: esta é uma análise pré-especificada do estudo randomizado POST-CABGDM (*Clinical Trials* NCT04523064), que envolveu pacientes diabéticos com indicação de cirurgia de revascularização miocárdica. O estudo POST-CABGDM foi desenhado para randomizar pacientes para receber iSGLT2 (empagliflozina 25 mg 1 vez ao dia) ou tratamento padrão para diabetes. Na presente análise a proposta foi de comparar os ecocardiogramas pré-operatórios e pós-operatórios desses pacientes com o intuito de aferir medidas de remodelamento e função ventricular (como o delta IMVEi, delta diâmetros ventriculares e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo). Variáveis clínicas e pós-operatórias também foram coletadas e comparadas entre os grupos para verificar diferenças. Resultados: Foram avaliados ao total 118 pacientes (53 intervenção e 65 controle). O desfecho primário de delta IMVEi não apresentou diferença estatística entre os grupos (intervenção:  $-1,39 \text{ mg/m}^2 \pm 18,7$ ; controle:  $-4,55 \text{ mg/m}^2 \pm 16,8$ ;  $p = 0,34$ ). Por meio de regressão logística foi identificado que os pacientes que utilizaram iSGLT2 no seguimento apresentaram cerca de 4 vezes mais chances de ter uma redução significativa no IMVEi (OR: 4,69;  $p = 0,03$ ). Desfechos secundários como delta FEVE (intervenção: 0; controle: 0;  $p = 0,96$ ) e delta DDVE (intervenção:  $-0,81 \text{ mm}$ ; controle:  $-1,58 \text{ mm}$ ;  $p = 0,37$ ) também não resultaram em diferenças significativamente estatísticas. Conclusão: Nesta análise de pacientes diabéticos e coronariopatas submetidos a CRM com CEC não houve diferença estatística para alterações de remodelamento ventricular utilizando a variação do delta de IMVEi entre as populações que receberam iSGLT2 ou tratamento padrão antidiabético.

Palavras-chave: Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose. Diabetes mellitus. Doença da artéria coronariana. Revascularização miocárdica. Circulação extracorpórea. Remodelação ventricular.

## ABSTRACT

Popp VO. Use of SGLT2 inhibitors in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and the impact of therapy on ventricular remodeling parameters [thesis]. São Paulo: "Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina"; 2025.

Diabetes mellitus (DM) and multi-vessel coronary artery disease often coexist and increase morbidity and mortality. Coronary artery bypass graft (CABG) with cardiopulmonary bypass (CPB) is frequently recommended as the first-line treatment for these patients. SGLT2 inhibitors have been studied for their potential to improve mitochondrial function and thereby enhance cardiac function, reducing ventricular hypertrophy and fibrosis. However, cardiac patients undergoing surgery with CPB have never been evaluated for the use of this medication. This study assesses whether SGLT2 inhibitors can mitigate the adverse impacts of CABG with CPB in diabetic patients with coronary artery disease, improving echocardiographic parameters of ventricular remodeling, such as the left ventricular mass index (LVMI). Methodology: This is a pre-specified analysis of the randomized POST-CABGDM study (*Clinical Trials NCT04523064*), which involved diabetic patients indicated for coronary artery bypass surgery. The POST-CABGDM study was designed to randomize patients to receive an SGLT2 inhibitor (empagliflozin 25 mg once daily) or standard diabetes treatment to compare renal outcomes. In this analysis, the objective was to compare preoperative and postoperative echocardiograms to measure ventricular remodeling and function parameters (such as delta LVMI, delta ventricular diameters, and delta left ventricular ejection fraction). Clinical and postoperative variables were also collected and compared between groups to identify differences. Results: A total of 118 patients were evaluated (53 in the intervention group and 65 in the control group). The primary outcome, delta LVMI, showed no statistical difference between the groups (intervention:  $-1.39 \text{ mg/m}^2 \pm 18.7$ ; control:  $-4.55 \text{ mg/m}^2 \pm 16.8$ ;  $p = 0.34$ ). Logistic regression analysis identified that patients using SGLT2 inhibitors during follow-up were approximately 4 times more likely to achieve a significant reduction in LVMI (OR: 4,69;  $p = 0.03$ ). Secondary outcomes, such as delta LVEF (intervention: 0; control: 0;  $p = 0.96$ ) and delta LVEDD (intervention:  $-0.81 \text{ mm}$ ; control:  $-1.58 \text{ mm}$ ;  $p = 0.37$ ), also showed no significant statistical differences. Conclusion: In this analysis of diabetic and coronary artery disease patients undergoing CABG with CPB, no statistical difference was observed in ventricular remodeling changes, as assessed by delta LVMI variation, between populations receiving SGLT2 inhibitors and those on standard antidiabetic treatment.

Key words: Sodium-glucose transporter 2 Inhibitors. Diabetes mellitus. Coronary artery disease. Myocardial revascularization. Extracorporeal circulation. Ventricular remodeling.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação do SGLT2 no túbulo contorcido proximal do néfron.....	19
Figura 2 - Demonstração dos mecanismos celulares mitocondriais da empagliflozina já demonstrados em humanos (A) e em roedores (B) .....	21
Figura 3 - Cronologia do estudo referente a períodos e suas adequações na realização do ecocardiograma pré-operatório, pós-operatório e em características relacionadas ao uso de iSGLT2 no período perioperatório .....	30
Figura 4 - Fluxograma de inclusão de pacientes .....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, anatômicas, laboratoriais e medicamentosas da amostra .....	34
Tabela 2 - Análise ecocardiográfica no pré e pós-operatório em ambos os grupos randomizados .....	36
Tabela 3 - Descrição referente aos deltas de: IMVEi (Índice de massa ventricular esquerdo indexado) e seu respectivo desvio padrão (DP), FEVE (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo) e intervalo interquartil (IIQ), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e, por fim, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) .....	38
Tabela 4 - Características cirúrgicas, pós-operatórias e hospitalares entre os grupos .....	41
Tabela 5 - Variáveis da população durante seguimento ambulatorial de pós-operatório .....	42
Tabela 6 - Análise multivariada para avaliação de preditores independentes em relação ao quartil de maior redução do delta índice de massa do ventrículo esquerdo indexado .....	43

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise da distribuição do índice de massa ventricular esquerdo indexado (IMIVEi) no grupo controle e intervenção.....	37
Gráfico 2 - Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta índice de massa ventricular esquerdo indexado (IMVEi).....	39
Gráfico 3 - a) Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); b) Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE).....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	- <i>American Diabetes Association</i>
aGLP1	- Análogo do GLP1 ( <i>Glucagon like peptide 1</i> )
AMPK $\alpha$ 1	- Proteína quinase ativada por AMP
ARM	- Antagonistas do receptor mineralocorticoide
ATC	- Angioplastia transluminal coronária
AVC	- Acidente vascular cerebral
BRA	- Bloqueador do receptor da angiotensina II
CABG	- <i>Coronary artery bypass graft</i>
CAT	- Catalase
CCS	- Classificação da <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CEC	- Circulação extracorpórea
CPB	- <i>Cardiopulmonary by-pass</i>
Cr	- Creatinina
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	- Doença arterial coronariana
DDVE	- Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DM	- Diabetes Mellitus
DM2	- Diabetes Mellitus tipo 2
DP	- Desvio Padrão
DPPIV	- Inibidores da dipeptidil peptidase 4
DSVE	- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECC	- <i>Extracorporeal Circulation</i>
eGFR	- Taxa de Filtração Glomerular Estimada
EMPA-HEART	- <i>EMPA-HEART 2 CardioLink-7 Randomized Clinical Trial</i>
ERO	- Espécies reativas de oxigênio
EV	- Endovenosa
FA	- Fibrilação atrial
FE	- Fração de Ejeção
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FREEDOM	- <i>Freedom from Revascularization and Major Adverse Cardiac Events</i>
FUNDC1	- <i>FUN14 domain containing 1</i>
GLP1	- <i>Glucagon-like peptide-1</i>

GPX	-	Glutathiona peroxidase
GSR	-	Glutathiona dissulfeto redutase
HbA1c	-	Hemoglobina glicada
HCFMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMG-CoA	-	Hidroximetilglutaril-coenzima A
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IC	-	Intervalo de Confiança
ICFEP	-	Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada
iECA	-	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IIQ	-	Intervalo Interquartil
IMVEi	-	Índice de massa ventricular esquerda indexada
InCor	-	Instituto do Coração
iSGLT2	-	Inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2
KDIGO	-	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	-	<i>Low-Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LVMI	-	<i>Left ventricular mass index</i>
NGSP	-	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
Nrf2	-	Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2
NYHA	-	Classificação da <i>New York Heart Association</i>
OR	-	<i>Odds Ratio</i>
PCR	-	Proteína C reativa ( )
POI	-	Pós-operatório imediato
POST-CABGDM	-	<i>Empagliflozin in Perioperative CABG</i> (estudo base avaliado em nesta subanálise).
ROS	-	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SGLT2	-	Cotransportador de sódio-glicose 2
SOD	-	Superóxido dismutase
SYNTAX	-	<i>Systolic Coronary Artery Disease (SYNTAX) score</i>
TCE	-	Tronco de coronária esquerda
TMO	-	Tratamento medicamentoso otimizado
ULK1	-	<i>Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1</i>
UTI	-	Unidade de terapia intensiva
VE	-	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA CORONARIANA .....	16
1.2	ESTRATÉGIAS DE REVASCULARIZAÇÃO EM DIABÉTICOS PORTADORES DE DAC .....	17
1.3	INIBIDORES DE SGLT2 E SEU USO NESSE CONTEXTO CLÍNICO.....	19
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	26
3.2	SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	26
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO POST-CABG DM .....	27
3.4	CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO POST-CABG DM.....	27
3.5	CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO NESTA ANÁLISE .....	27
3.6	TRATAMENTO ANTIDIABÉTICO.....	27
3.7	TRATAMENTO DA DAC .....	28
3.8	DEFINIÇÕES.....	29
<b>3.8.1</b>	<b>Diabetes mellitus</b> .....	<b>29</b>
<b>3.8.2</b>	<b>Doença arterial coronariana</b> .....	<b>29</b>
3.9	REALIZAÇÃO DE ECOCARDIOGRAMA .....	29
3.10	IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS NO SEGUIMENTO .....	30
3.11	DESFECHOS .....	31
<b>3.11.1</b>	<b>Desfecho primário</b> .....	<b>31</b>
<b>3.11.2</b>	<b>Desfechos secundários</b> .....	<b>31</b>
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	31
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E ANGIOGRÁFICAS.....	33
4.2	CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIAS.....	36
4.3	DESFECHOS ECOCARDIOGRÁFICOS .....	38
4.4	COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS .....	40
4.5	SEGUIMENTO AMBULATORIAL .....	42
4.6	ANÁLISE MULTIVARIADA DE PREDITORES INDEPENDENTES .....	43
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
5.1	ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS OBTIDOS .....	46
5.2	iSGLT2 E REMODELAMENTO VENTRICULAR: EVIDÊNCIAS E LACUNAS DA LITERATURA .....	48
5.3	CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	50
5.4	PROJEÇÕES FUTURAS.....	51
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>54</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E DOENÇA CORONARIANA

O Diabetes Mellitus (DM) é um crescente problema de saúde. Segundo a última pesquisa da Federação Internacional de Diabetes, realizada no ano de 2021, estima-se que 1 a cada 10 pessoas da população mundial entre 20 e 79 anos apresenta essa comorbidade. Se essa estimativa for mantida, espera-se que em 2045 ocorra um aumento na prevalência desta patologia em 32 pontos percentuais. Somado a isso, o DM apresenta morbimortalidade expressiva, sendo responsável por 10% da mortalidade mundial, tendo as doenças cardiovasculares, em especial a doença arterial coronariana (DAC), como principais causadoras de óbito nessa população<sup>1</sup>.

Para além do exposto, o papel do diabetes na doença coronariana já foi descrito em inúmeros estudos. É consenso que a população diabética com DAC apresenta maior densidade aterosclerótica, uma maior proporção de doentes multiarteriais, com elevado número de segmentos coronarianos acometidos e grau superior de complexidade angiográfica em relação aos não diabéticos<sup>2-5</sup>. Por conta dessas características, a população com DAC e diabetes apresenta maior morbimortalidade em relação à população com DAC sem DM, independente da terapia médica escolhida<sup>6</sup>.

Ao avaliar as estratégias de revascularização miocárdica em pacientes diabéticos, diversos estudos demonstraram resultados favoráveis à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em detrimento da angioplastia transluminal coronariana (ATC)<sup>7-9</sup>. Dentre os estudos, o de maior impacto para tal constatação foi o FREEDOM<sup>10</sup>. Em uma subanálise, com seguimento de 8 anos, observou-se ganho de 36% de sobrevida na população diabética submetida a CRM quando comparada a ATC<sup>11</sup>.

## 1.2 ESTRATÉGIAS DE REVASCULARIZAÇÃO EM DIABÉTICOS PORTADORES DE DAC

Fatores como diabetes, doença aterosclerótica coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica potencialmente deterioram a função ventricular<sup>12-14</sup>. A presença de DAC avançada pode levar à disfunção ventricular diastólica e, em casos mais avançados, à disfunção sistólica, situação clínica conhecida como cardiomiopatia isquêmica. Os fenômenos fisiopatológicos que podem estar envolvidos são o miocárdio hibernante, miocárdio atordado e formação de fibrose miocárdica<sup>15</sup>.

As complicações relacionadas a DAC avançada ocorrem, principalmente, em pacientes com lesões obstrutivas em tronco de coronária esquerda (TCE), triarteriais ou biarteriais com presença de lesão proximal em artéria descendente anterior. Pacientes com múltiplos infartos prévios também podem apresentar danos miocárdicos que culminem em miocardiopatia isquêmica mais frequentemente<sup>16</sup>. Entretanto, é justamente no grupo de alta complexidade angiográfica em que a cirurgia de revascularização miocárdica demonstra maior benefício prognóstico, principalmente quando apresenta SYNTAX score de alto risco e/ou disfunção sistólica importante de ventrículo esquerdo (VE)<sup>17,18</sup>.

Em relação a pacientes submetidos à CRM com circulação extracorpórea (CEC), há evidências de possível piora da função ventricular, sistólica e diastólica, em um seguimento de até dois anos. Isso se atribui principalmente a fatores que levam ao atordoamento miocárdico<sup>14,19</sup>.

Nos pacientes submetidos à CRM com CEC, condições como manobras cirúrgicas realizadas, uso de hemocomponentes, solução cardioplégica utilizada, contato sanguíneo com a superfície artificial do circuito, pinçamento aórtico (com consequente isquemia anóxica) e lesão de reperfusão (devido acúmulo de espécies reativas de oxigênio) podem interferir na função ventricular. Estes efeitos não fisiológicos podem levar a um incremento da resposta inflamatória sistêmica, com aumento e ativação de células e citocinas como leucócitos, interleucina 8, elastase de neutrófilos e complemento 3 ativado. Essas alterações têm potencial de aumentar a lesão miocárdica e, em casos mais graves, levar à disfunção ventricular e de múltiplos órgãos<sup>20,21</sup>.

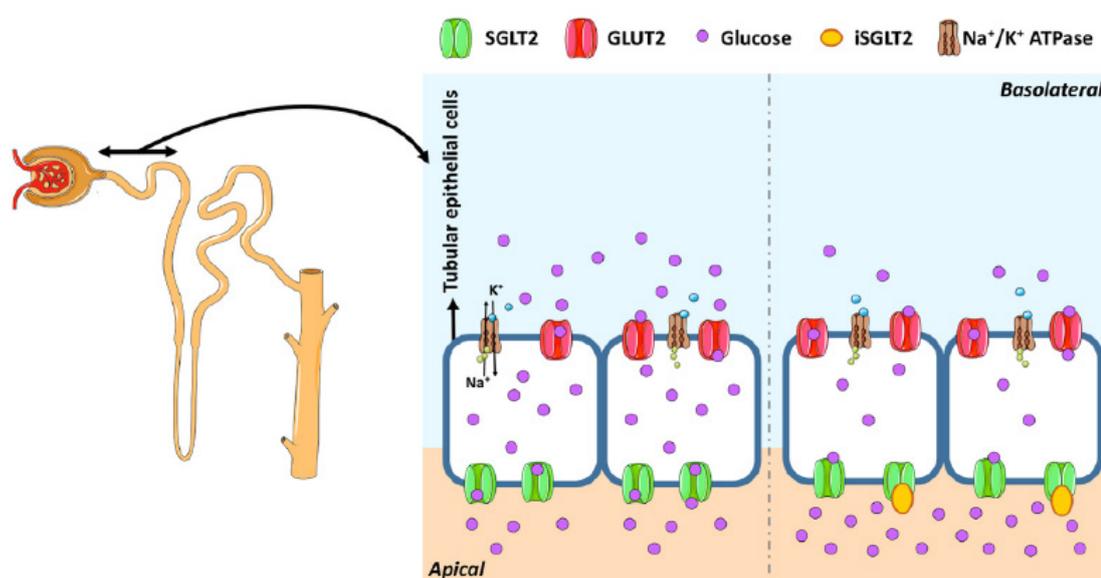
Nos pacientes diabéticos com disfunção ventricular esquerda prévia, a recuperação pós-operatória da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi menos frequente em relação aos não diabéticos<sup>14</sup>. Talvez isso ocorra por mecanismos próprios do DM, que, isoladamente, podem levar a deterioração da função ventricular, com casos de disfunção diastólica e disfunção sistólica com queda da FEVE em situações mais avançadas<sup>22,23</sup>. Nesses pacientes, quando DAC grave não está presente, associado à exclusão de outros diagnósticos diferenciais de miocardiopatias, a presença de cardiomiopatia diabética deve ser considerada<sup>24</sup>.

Para compreender melhor as implicações da cardiomiopatia diabética, faz-se necessário o entendimento de sua fisiopatologia, de caráter incerto e multifatorial. Credita-se, genericamente, o principal mecanismo devido à hiperglicemia e resistência insulínica crônica. Isso ocorre por meio de inúmeras alterações metabólicas, funcionais e estruturais, como: glicotoxicidade, diminuição da atividade da piruvato-desidrogenase com consequente desregulação do consumo energético intramiocárdico; acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO), lipotoxicidade, disfunção mitocondrial, disfunção endotelial e microvascular, disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda, fibrose miocárdica e evolução para disfunção ventricular sistólica, podendo levar a quadros graves de insuficiência cardíaca<sup>12,25,26</sup>.

### 1.3 INIBIDORES DE SGLT2 E SEU USO NESSE CONTEXTO CLÍNICO

Os néfrons possuem uma proteína na membrana apical das células do túbulo contorcido proximal que apresenta a função de realizar o cotransporte de sódio e glicose novamente para o interior da circulação sanguínea. Essa proteína é denominada de SGLT-2 e é responsável pela reabsorção de 90% da carga de glicose filtrada nos glomérulos<sup>27</sup> (Figura 1).

**Figura 1 - Mecanismo de ação do SGLT2 no túbulo contorcido proximal do néfron**



Adaptado de: Luna-Marco et al.<sup>28</sup>

Drogas como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) apresentam como mecanismo de ação principal o bloqueio da proteína SGLT-2. Esse bloqueio leva à redução da reabsorção tubular da glicose, e com isto, promovendo glicosúria com consequente redução da glicemia, tanto em jejum como pós prandial, de modo totalmente independente da ação insulínica<sup>29</sup>.

Além do efeito esperado na redução das taxas de glicemia, estudos posteriores demonstraram ações cardiovasculares protetoras em pacientes de alto risco cardiovascular e DM tipo 2. Há evidências que comprovaram redução de mortalidade<sup>30</sup>, redução de progressão de lesão renal<sup>31,32</sup> e de hospitalização por insuficiência cardíaca (esta, mesmo na ausência de diabetes)<sup>33</sup>. Parte desses benefícios se atribuiu a fatores como perda de peso<sup>34</sup>, redução da pressão arterial<sup>35</sup> e dos efeitos diuréticos<sup>36</sup> associado à redução da taxa de albuminúria<sup>37</sup>.

Entretanto, estes fatores em conjunto não explicam por completo os benefícios tão expressivos vistos na literatura quanto à redução de desfechos cardiovasculares nos pacientes em uso de iSGLT2. Posteriormente aos estudos clínicos, alguns autores demonstraram a possibilidade de existirem diversos mecanismos celulares que favorecem estes achados, como por exemplo um efeito de classe que demonstra uma ação diurética levando a redução de volume intersticial sem reduzir o volume intravascular<sup>28,38-40</sup>.

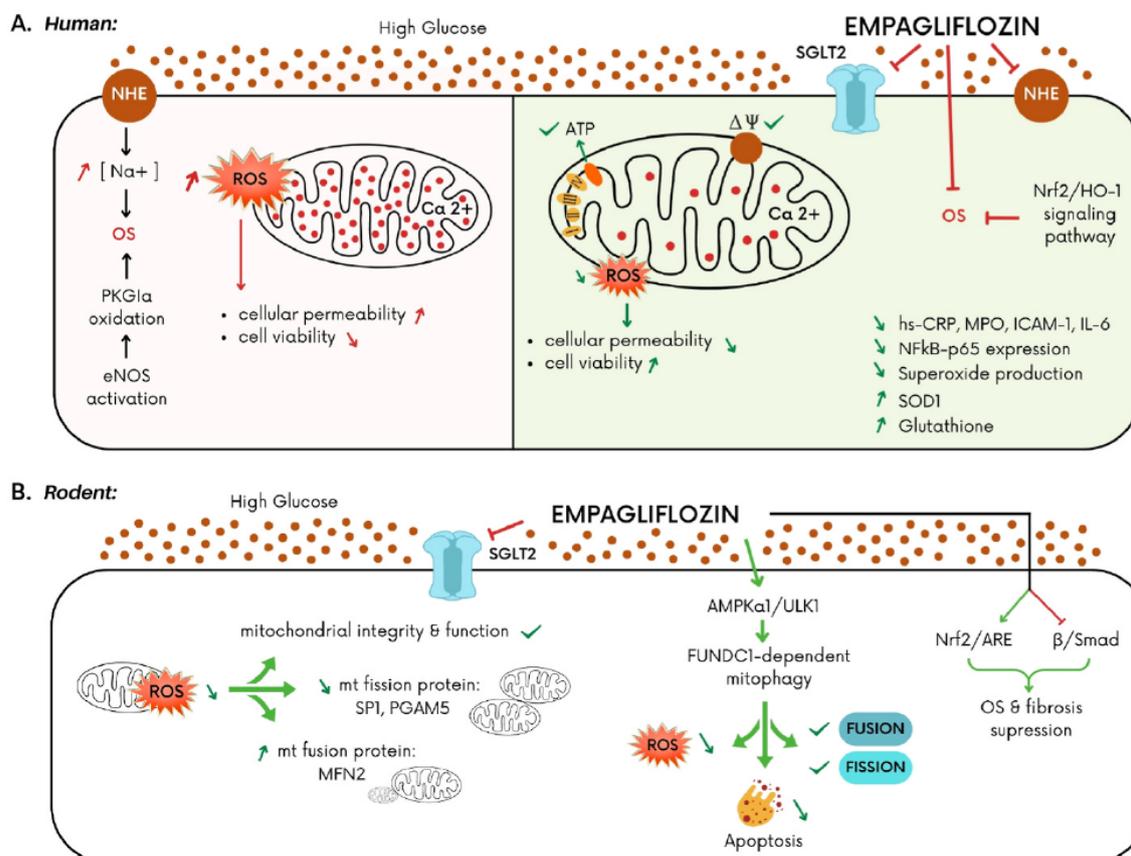
Ainda assim, diversos autores buscaram investigar mais profundamente a função intracelular do iSGLT2. Hoje, há evidência de múltiplas vias de sinalização celular que culminam em uma melhora na função miocárdica pela maior distribuição energética de cetonas aos miócitos e consequente aumento da eficiência energética, redução da atividade inflamatória com menor produção de citocinas e, principalmente, uma melhor funcionalidade mitocondrial conduzindo a redução de espécies reativas de oxigênio<sup>41</sup>.

Atualmente, defende-se um protagonismo do efeito protetor cardiovascular dessa classe de medicação principalmente pela maior eficiência mitocondrial promovida nas células miocárdicas, endoteliais e renais<sup>41,42</sup>. Isso foi documentado em alguns estudos com empagliflozina, como em investigação que demonstrou que essa droga reduziu significativamente a sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> mitocondrial e a produção de superóxido desencadeada por hiperglicemia em células endoteliais humanas<sup>43</sup>. Em estudo com camundongos que induziram quadro de isquemia/reperfusão, a empagliflozina demonstrou restaurar a produção de superóxido e ROS citoplasmático, e as atividades das enzimas antioxidantes GPX, GSH e SOD em células endoteliais microvasculares cardíacas por meio de uma via envolvendo AMPK $\alpha$ 1/ULK1 e mitofagia dependente de FUNDC1<sup>44</sup>.

A empagliflozina também foi associada à via Nrf2 mostrando melhora do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial induzidos pelo diabetes. Além disso, outros estudos demonstraram que ela regula a expressão de proteínas relacionadas a inibição da fusão e fissão mitocondrial, suprime a produção de superóxido, ativa AMPK e restaura a proporção AMP para ATP<sup>45-47</sup>.

Ademais, estudos clínicos apoiaram os efeitos antioxidantes da empagliflozina, demonstrando, após 24 semanas de tratamento, redução nos níveis de superóxido, aumento de glutathione em seus leucócitos e elevação nos níveis de expressão gênica de enzimas antioxidantes como GSR, CAT, SOD1 e GPX1<sup>48,49</sup>. A demonstração desses efeitos benéficos mitocondriais da empagliflozina pode ser vista abaixo. (Figura 2).

**Figura 2 - Demonstração dos mecanismos celulares mitocondriais da empagliflozina já demonstrados em humanos (A) e em roedores (B)**



Adaptado de: Luna-Marco et al.<sup>28</sup>

Ao procurar entender melhor os resultados clínicos positivos do estudo EMPAREG<sup>30</sup>, autores avaliaram ecocardiogramas seriados de um período de 3 meses em 10 pacientes diabéticos do estudo. Foi observado que os pacientes do braço iSGLT2 obtiveram uma melhora dos padrões de remodelamento ventricular. Isto ocorreu principalmente por melhora da função diastólica e, também, pela redução da hipertrofia ventricular esquerda<sup>50</sup>.

Com base nesses achados iniciais em uma subanálise, os mesmos pesquisadores buscaram avaliar de maneira mais robusta o impacto da terapia com iSGLT2 no estudo EMPA-HEART<sup>51</sup>. Esse estudo, prospectivo e duplo-cego, incluiu pacientes com diagnóstico de DM e DAC, e investigou os efeitos do uso de empagliflozina 10 mg uma vez ao dia nos parâmetros de remodelamento ventricular, utilizando ressonância magnética cardíaca. Parâmetros como a variação (delta) do índice de massa ventricular e os volumes ventriculares foram analisados. Assim como observado no estudo anterior, o grupo tratado com iSGLT2 apresentou

remodelamento reverso, evidenciado pela redução da massa ventricular esquerda indexada. Em uma subanálise posterior do mesmo estudo, foi demonstrada uma redução do espaço extravascular, sugerindo diminuição da fibrose miocárdica intersticial<sup>52</sup>. Vale destacar que esse estudo excluiu pacientes com histórico de cirurgia de revascularização miocárdica realizada nos dois meses anteriores.

Agora no espectro de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e diabetes, o uso de empagliflozina na dose de 10 mg x dia foi responsável por redução significativa dos volumes sistólico e diastólico indexados do ventrículo esquerdo quando comparado ao grupo placebo<sup>53</sup>.

Diante do exposto, e considerando que tanto DM tipo 2, DAC e a CEC podem levar a alterações no remodelamento ventricular de maneira multifatorial, pode-se inferir um potencial efeito protetor do uso de iSGLT2 nos pacientes diabéticos que serão submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com CEC. Até o presente momento, não há na literatura estudos quanto ao comportamento do remodelamento ventricular em indivíduos em uso de iSGLT2 no contexto perioperatório de cirurgia cardíaca.

**2 OBJETIVOS**

## 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da terapia incluindo iSGLT2 no remodelamento ventricular de pacientes diabéticos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com uso de CEC.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar as repercussões da estratégia com uso de iSGLT2 na evolução do índice de massa ventricular do VE indexada após CRM com CEC em população diabética em seguimento de curto a médio prazo.

Verificar as repercussões da estratégia com uso de iSGLT2 na evolução dos diâmetros diastólico e sistólico, bem como da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo após CRM com CEC em população diabética em seguimento de curto a médio prazo.

## **3 MÉTODOS**

### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de análise pré-especificada de pacientes incluídos no estudo POST-CABGDM<sup>54</sup> (*Clinical Trials* NCT04523064). Este, um ensaio clínico aberto, randomizado, realizado no setor de Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), selecionou pacientes diabéticos com doença arterial coronariana e indicação de cirurgia de revascularização miocárdica para o uso de iSGLT2, com empagliflozina 25 mg 1 vez ao dia, ou terapia padrão antidiabética. A finalidade da primeira pesquisa foi de avaliar os impactos na função renal no pós-operatório por um período de 7 dias. Na presente análise procurou-se comparar os ecocardiogramas pré e pós-operatórios realizados e definir diferenças em relação aos parâmetros de remodelamento e função ventricular identificando variações do índice de massa ventricular esquerda indexada, diâmetros ventriculares diastólico e sistólico e fração de ejeção do VE.

### 3.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A coleta de dados foi realizada pelos prontuários de pacientes randomizados do estudo POST-CABGDM<sup>54</sup>. Trata-se de indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 2 submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. Para a análise ser possível, foi necessário apresentar em sistema hospitalar laudo de ecocardiograma transtorácico pré-operatório e outro pós-operatório contendo análise quantitativa das medidas ecocardiográficas de diâmetros e quantitativas/qualitativas de função ventricular sistólica e diastólica.

Em pacientes com mais de um ecocardiograma pré-operatório, considerou-se utilizar o ecocardiograma mais próximo do dia da randomização, evitando exames após essa data. Para evitar vieses de seleção da amostra foi ponderado excluir pacientes do grupo intervenção com ecocardiograma pré-operatório após 4 semanas de randomização, devido ao grande impacto clínico positivo que essa medicação apresenta em desfechos de insuficiência cardíaca nos primeiros 30 dias de uso<sup>30</sup>. Os pacientes foram avaliados em consultas médicas de seguimento e geralmente realizam ecocardiogramas pós-operatórios em um período médio entre 1 e 6 meses da cirurgia, conforme rotina ambulatorial local.

### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO POST-CABG DM

- Indivíduos de ambos os sexos maiores de 18 anos.
- Diabetes Mellitus tipo 2.
- DAC multiarterial documentada por cinecoronariografia com indicação formal para CRM.

### 3.4 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO POST-CABG DM

- eGFR < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou terapia dialítica.
- Incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.
- Contraindicação a CRM com CEC.
- Necessidade de CRM de urgência ou emergência.
- Doença terminal ou incapacitante com redução da expectativa de vida.
- Gestação em curso.

### 3.5 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO NESTA ANÁLISE

- Ausência de ecocardiograma pré e/ou pós-operatório com medidas topográficas cardíacas.
- Ecocardiograma pré-operatório realizado com 28 dias ou mais da randomização em pacientes do grupo intervenção.

### 3.6 TRATAMENTO ANTIDIABÉTICO

Após a análise dos prontuários e a verificação da elegibilidade com base nos critérios de inclusão e exclusão, os indivíduos do estudo POST-CABGDM foram selecionados e distribuídos em dois grupos: intervenção com iSGLT2 e controle com tratamento padrão para diabetes, que incluía medicamentos orais e/ou subcutâneos, mas sem o uso de iSGLT2.<sup>54</sup> No grupo de intervenção, os participantes receberam empagliflozina 25 mg uma vez ao dia, com possibilidade de associação a outras classes de antidiabéticos orais e/ou insulina. Seguindo o protocolo, ambos os grupos foram submetidos ao tratamento antidiabético por pelo menos 3 meses antes do procedimento cirúrgico, garantindo tempo suficiente para compensação glicêmica em casos de diabetes descompensado.

Após a alta hospitalar referente ao procedimento cirúrgico, a terapia antidiabética ficou a cargo da equipe assistente. Análises de prontuário foram realizadas a fim de identificar o uso de medicações durante o seguimento. Pacientes que estiveram em uso de iSGLT2 após a alta hospitalar foram identificados e apresentados como “iSGLT2 no seguimento” e, suas proporções entre as 2 populações foram analisadas.

As metas para o controle de diabetes eram as mesmas para ambos os grupos (hemoglobina glicada < 8%) e o tempo máximo para a data da cirurgia era de 6 meses após a randomização.

### 3.7 TRATAMENTO DA DAC

Todos os pacientes incluídos na análise foram submetidos ao tratamento medicamentoso otimizado (TMO) com uso de antiagregantes plaquetários, anti-hipertensivos e hipolipemiantes, conduta habitual do ambulatório para manter valores adequados de pressão, controle lipídico e glicemia, de acordo com as diretrizes e protocolos internacionais. O arsenal terapêutico foi composto por medicamentos inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. O objetivo da terapia neste ambulatório foi a obtenção de alívio sintomático e atuação na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Todos os fármacos foram fornecidos pelo Instituto do Coração de maneira gratuita.

Em relação ao procedimento cirúrgico, o uso da artéria torácica interna esquerda (mamária) como enxerto preferencial para a artéria descendente anterior, além de uma revascularização anatômica completa, sempre foram encorajados na instituição em que foi realizado esse estudo. O uso de CEC seguindo protocolo institucional com parada hipotérmica e cardioplegia sanguínea foram a preferência em ambos os grupos. As equipes cirúrgicas, de cuidados intensivos e enfermagem realizaram os mesmos cuidados padrões para ambos os grupos, seguindo as rotinas institucionais.

### 3.8 DEFINIÇÕES

#### 3.8.1 Diabetes mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus foi feito conforme as recomendações vigentes na época do início do estudo, sendo optado pela definição da *American Diabetes Association* (ADA), de 2019<sup>55</sup>, conforme descrito no Quadro 1.

#### Quadro 1 - Critérios diagnósticos para o diabetes

- |  |
|--|
| 1. HbA1c maior ou igual a 6,5%. Utilizando método NGSP.<br>Ou  |
| 2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Com jejum de pelo menos 8 horas.<br>Ou   |
| 3. Glicemia de 2h maior ou igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante um Teste de Tolerância Oral a Glicose.<br>Ou                                |
| 4. Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L). |

\*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser repetidos para confirmação.

#### 3.8.2 Doença arterial coronariana

O diagnóstico de doença coronariana foi realizado por meio de exames angiográficos (estenose de artéria coronária epicárdica  $\geq 70\%$ ) associado a achados clínicos de angina clássica ou teste não invasivo para isquemia miocárdica.

### 3.9 REALIZAÇÃO DE ECOCARDIOGRAMA

A avaliação da função ventricular foi realizada por ecocardiogramas bidimensionais sequenciais, sendo necessariamente o primeiro realizado no pré-operatório e outro no período pós-operatório.

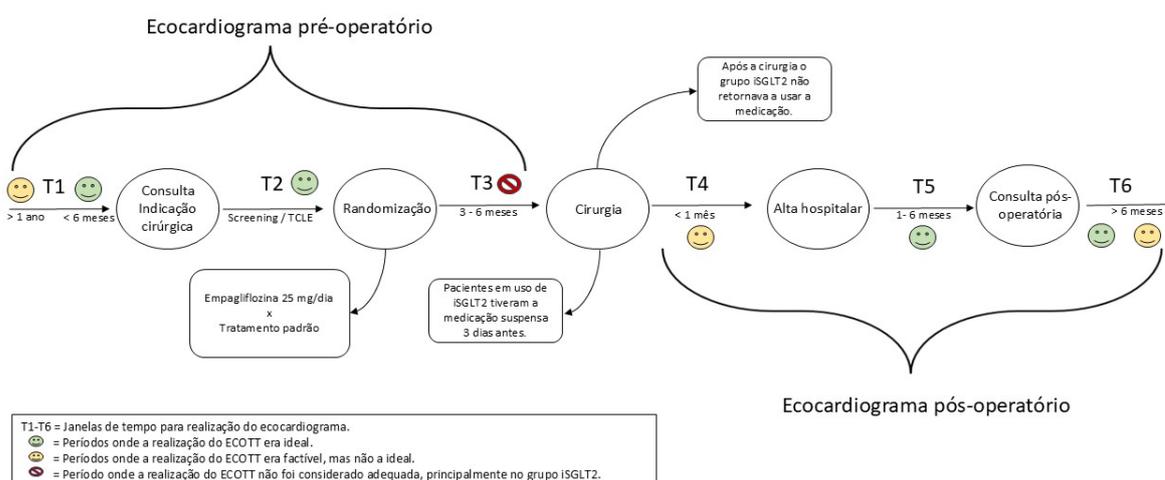
Os exames foram executados por operadores médicos do serviço de ecocardiografia utilizando metodologia apropriada e já validada para avaliação de função ventricular sistólica e diastólica.

Como rotina do serviço, para análise do átrio esquerdo foram realizados, em todos os casos, a medida do diâmetro atrial bidimensional, em milímetros, bem como o diâmetro basal do ventrículo direito e os diâmetros sistólico (DSVE) e diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE). A FEVE normalmente é calculada pela técnica de

*Teicholz* e, caso apresente alterações segmentares, pela técnica de *Simpson*. Os resultados apresentados da FEVE e da espessura relativa da parede foram dados em porcentagem (%). O índice de massa ventricular esquerdo (IMVEi) foi realizado com indexação para a superfície corpórea e apresentado em grama por metro quadrado ( $\text{g}/\text{m}^2$ ). Quando os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo foram calculados, eles também foram indexados pela superfície corpórea e apresentados em mililitros por metro quadrado ( $\text{mL}/\text{m}^2$ ).

A cronologia do estudo quanto as intervenções e os períodos de realização do ecocardiograma no pré-operatório em relação à randomização e o exame pós-operatório em relação a data da cirurgia podem ser melhor visualizados na Figura 3.

**Figura 3 - Cronologia do estudo referente a períodos e suas adequações na realização do ecocardiograma pré-operatório, pós-operatório e em características relacionadas ao uso de iSGLT2 no período perioperatório**



### 3.10 IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS NO SEGUIMENTO

Como a realização do ecocardiograma acontece no período pós-operatório entre 1 mês e 6 meses, pode haver diferenças clínicas nas populações em relação ao baseline deste estudo. Essa diferença pode desencadear interferências nos resultados de remodelamento e função ventricular e assim optou-se por reavaliar algumas variáveis identificadas em consulta médica próxima da realização do ecocardiograma pós-operatório. Variáveis como valores de pressão arterial, frequência cardíaca, valores de hemoglobina glicada, as medicações de uso contínuo principalmente relacionadas ao tratamento antidiabético e anti-hipertensivo foram reavaliadas no seguimento, utilizando dados da consulta mais próxima a data do ecocardiograma pós-operatório.

### 3.11 DESFECHOS

Os desfechos considerados foram:

#### 3.11.1 Desfecho primário

O desfecho primário considerado foi a variação do índice de massa ventricular esquerda na forma de delta.

#### 3.11.2 Desfechos secundários

Foram considerados como desfechos secundários as demais medidas ecocardiográficas obtidas: variação da FEVE, do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo em forma de delta.

Foram ainda considerados a ocorrência de eventos clínicos no seguimento, incluindo: morte em 30 dias, infarto do miocárdio tipo 5, acidente vascular encefálico, necessidade de revascularização adicional, insuficiência renal aguda, reinternação em unidade de terapia intensiva (UTI), ocorrência de fibrilação atrial, além de infecções relacionadas ou não ao sítio cirúrgico.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrões ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

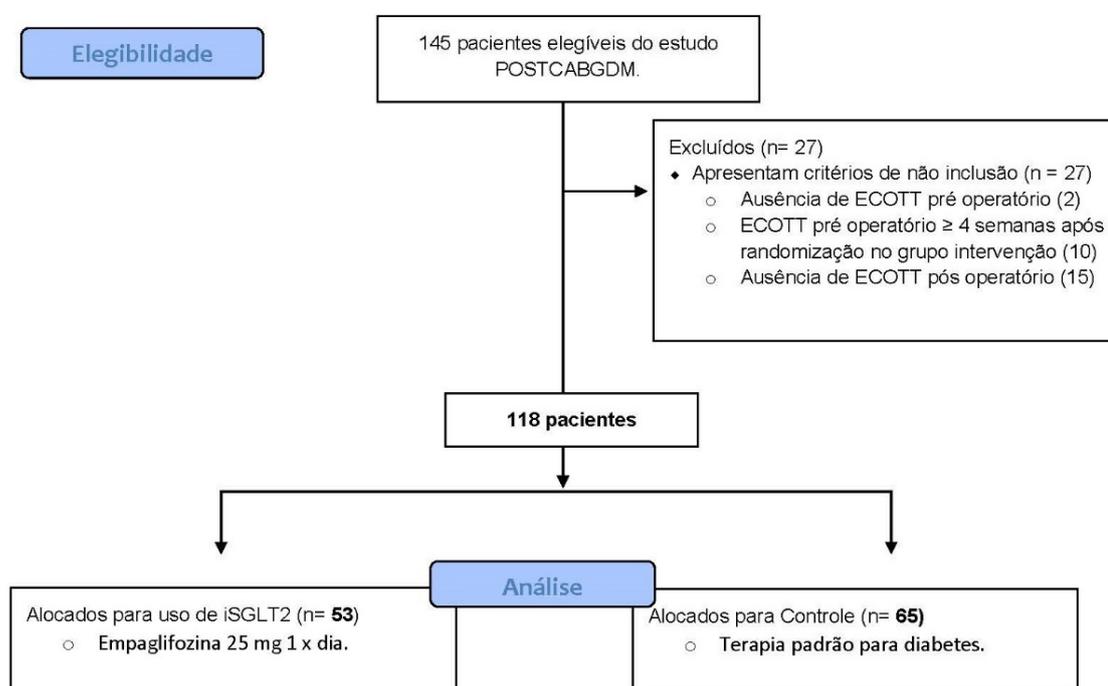
A comparação das médias das variáveis quantitativas foi realizada utilizando-se o teste t de Student. Quando a normalidade foi rejeitada, utilizou-se o método de Man-Whitney (Teste U). Na ocasião em que as variáveis quantitativas foram avaliadas dentro de um mesmo grupo, foi optado por teste T ou teste U para medidas repetidas conforme apropriado. A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada pelo teste qui-quadrado. Análises de regressão logística para o estabelecimento de possíveis preditores independentes de influência no desfecho primário foram efetuadas pela análise multivariada empregando o quartil de maior redução de IMVEi.

Foi utilizado o *software* SPSS versão 21.0 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

## **4 RESULTADOS**

Durante o período de setembro de 2020 a julho de 2023 o estudo POST-CABGDM<sup>54</sup> randomizou 145 pacientes em fila cirúrgica de CRM para o uso de iSGLT2. Desses, foram excluídos desta análise 27 pacientes por preencherem aos critérios de não inclusão. O motivo mais frequente foi a ausência de ecocardiograma pós-operatório com medidas descritas em laudo. Ao total, foram incluídos 118 pacientes para a realização desta análise, sendo 65 no grupo controle e 53 indivíduos no grupo intervenção (Figura 4).

**Figura 4 - Fluxograma de inclusão de pacientes**



#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E ANGIOGRÁFICAS

A amostra foi constituída por uma idade média de 62 anos nos grupos controle e intervenção. Em sua maioria eram homens (63% grupo controle e 70% intervenção), hipertensos (> 90% em ambos os grupos), com níveis de pressão arterial próximos da meta estipulada para o risco cardiovascular, com história relevante de tabagismo (58% grupo controle e 47% iSGLT2). Cerca de 60% dos pacientes não apresentavam quadro de insuficiência cardíaca na inclusão. Apenas 18,5% dos pacientes do braço controle e 26% do braço intervenção eram assintomáticos do ponto de vista anginoso. Com população apresentando obstrução coronariana importante predominantemente triarterial (88%), cerca de metade da amostra apresentava história prévia de infarto agudo do miocárdio, 7% de acidente vascular cerebral (AVC) e 12 % de doença arterial periférica.

No grupo controle, 55% dos pacientes apresentavam diagnóstico de DM há mais de 10 anos e a hemoglobina glicada média no pré-operatório era de 6,8%. Nos pacientes em uso de iSGLT2, 62% apresentavam diagnóstico de DM2 há mais de 10 anos e a hemoglobina glicada média foi de 6,5%. As prevalências de complicações microvasculares diagnosticadas em ambos os grupos foram baixas. A creatinina média foi de 1,02-1,04 mg/dL e o LDL médio 84-88 mg/dL (controle e intervenção, respectivamente).

Cerca de um terço da população estava em uso de insulina, mais de 80% em uso de metformina, e acima de 90% dos pacientes faziam uso de aspirina e estatina de alta potência. Todas as análises, quanto a homogeneidade da amostra, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos randomizados (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características demográficas, clínicas, anatômicas, laboratoriais e medicamentosas da amostra**

Características	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	Valor de p
<i>Demográficas</i>			
Idade (DP)	62 (±9)	62 (±8)	0,86
Sexo masculino (%)	41 (63%)	37 (70%)	0,44
Peso inclusão (DP)	82 (±19)	78 (±14)	0,22
<i>Clínicas</i>			
Hipertensão arterial sistêmica (%)	61 (94%)	49 (92%)	0,77
Tabagismo atual ou prévio (%)	38 (58%)	25 (47%)	0,22
Padrão anginoso			0,54
CCS 1 (%)	10 (15%)	10 (19%)	
CCS 2 (%)	31 (48%)	23 (43%)	
CCS 3 (%)	12 (18%)	6 (11%)	
Ausência de Angina (%)	12 (18%)	14 (26%)	
Insuficiência cardíaca			0,45
NYHA 1 (%)	11 (17%)	4 (7%)	
NYHA 2 (%)	13 (20%)	14 (26%)	
NYHA 3 (%)	3 (5%)	2 (4%)	
Ausência de Insuficiência cardíaca (%)	38 (58%)	33 (62%)	
AVC prévio (%)	5 (8%)	4 (7%)	0,98
IAM prévio (%)	35 (54%)	24 (45%)	0,36
Doença arterial periférica (%)	8 (12%)	6 (11%)	0,87
DM há mais de 10 anos (%)	36 (55%)	33 (62%)	0,45
Nefropatia diabética (%)	2 (3%)	0,00	0,20
Retinopatia diabética (%)	9 (14%)	3 (6%)	0,14
Neuropatia diabética (%)	18 (28%)	8 (15%)	0,10

*continua*

Características	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	conclusão Valor de p
<b>Anatômicas</b>			
Padrão anatômico arterial			0,87
Biarterial (%)	8 (12%)	6 (11%)	
Triarterial (%)	57 (88%)	47 (89%)	
<b>Sinais Vitais – Inclusão</b>			
Pressão arterial sistólica (IIQ)	136 (120-150)	136 (120-150)	0,87
Pressão arterial diastólica (IIQ)	79 (70-84)	80 (70-86)	0,90
Frequência cardíaca (IIQ)	70 (64-76)	71 (64-77)	0,51
Duplo produto (IIQ)	9.553 (7.752-10.880)	9.622 (8.640-10.237)	0,67
<b>Laboratoriais</b>			
HbA1c – inclusão (DP)	7,7 (±1,4)	7,6 (±1,5)	0,72
HbA1c - pré operatório (DP)	6,8 (±0,8)	6,5 (±0,8)	0,14
Creatinina (DP)	1,04 (±0,3)	1,02 (±0,2)	0,72
Colesterol total (DP)	156 (±40)	158 (±51)	0,80
Colesterol LDL (DP)	84 (±30)	88 (±42)	0,54
Colesterol HDL (DP)	40 (± 8)	41 (±10)	0,42
Triglicerídeos (IIQ)	133 (92-186)	110 (82-188)	0,29
<b>Medicamentosas</b>			
Insulina (%)	23 (35%)	21 (39%)	0,64
Metformina (%)	58 (89%)	45 (84%)	0,48
Glitazonas (%)	2 (3%)	2 (3,8%)	0,84
Sulfonilureia (%)	34 (52%)	27 (50%)	0,88
Inibidores do DPPIV (%)	12 (18%)	4 (7%)	0,09
Agonistas do GLP1 (%)	1 (1%)	0,00	0,36
Aspirina (%)	63 (97%)	49 (92%)	0,27
Clopidogrel (%)	12 (18%)	8 (15%)	0,41
Estatina de alta potência (%)	62 (95%)	52 (98%)	0,42
Beta bloqueadores (%)	61 (94%)	49 (92%)	0,77
iECA (%)	27 (41%)	19 (36%)	0,53
BRA (%)	32 (49%)	24 (45%)	0,67

DP: desvio padrão; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; CCS: classificação da *Canadian Cardiovascular Society*; NYHA: classificação da *New York Heart Association*; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; DM: diabetes mellitus; IIQ: intervalo interquartil; HbA1c: hemoglobina glicada; DPPIV: inibidores da dipeptidil peptidase 4; GLP1: *glucagon-like peptide-1*; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIAS

Os pacientes dos dois grupos randomizados não apresentaram diferenças significativamente estatísticas quanto as variáveis do ecocardiograma pré-operatório. Entretanto, houve uma tendência de superioridade do índice de massa ventricular esquerdo indexado no grupo controle que apresentou valor médio de 94 mg/m<sup>2</sup> (DP: ± 24,9), enquanto o grupo iSGLT2 demonstrou valor médio de 87 mg/m<sup>2</sup> (DP: ± 19,4) (p = 0,081). A FEVE média, o DDVE e DSVE médios do grupo controle e intervenção foram de 58% e 57% (p = 0,643), 51 mm e 48 mm (p = 0,35) e 35 mm e 34 mm (p = 0,151), respectivamente. O valor médio de diâmetro atrial esquerdo foi cerca de 40 mm e a espessura relativa do ventrículo esquerdo de 0,38 mm (Tabela 2). Em relação a análise estática do ecocardiograma pós-operatório, também não foram demonstradas diferenças estatísticas entre os dois grupos randomizados ao avaliar as variáveis acima mencionadas (Tabela 2).

**Tabela 2 - Análise ecocardiográfica no pré e pós-operatório em ambos os grupos randomizados**

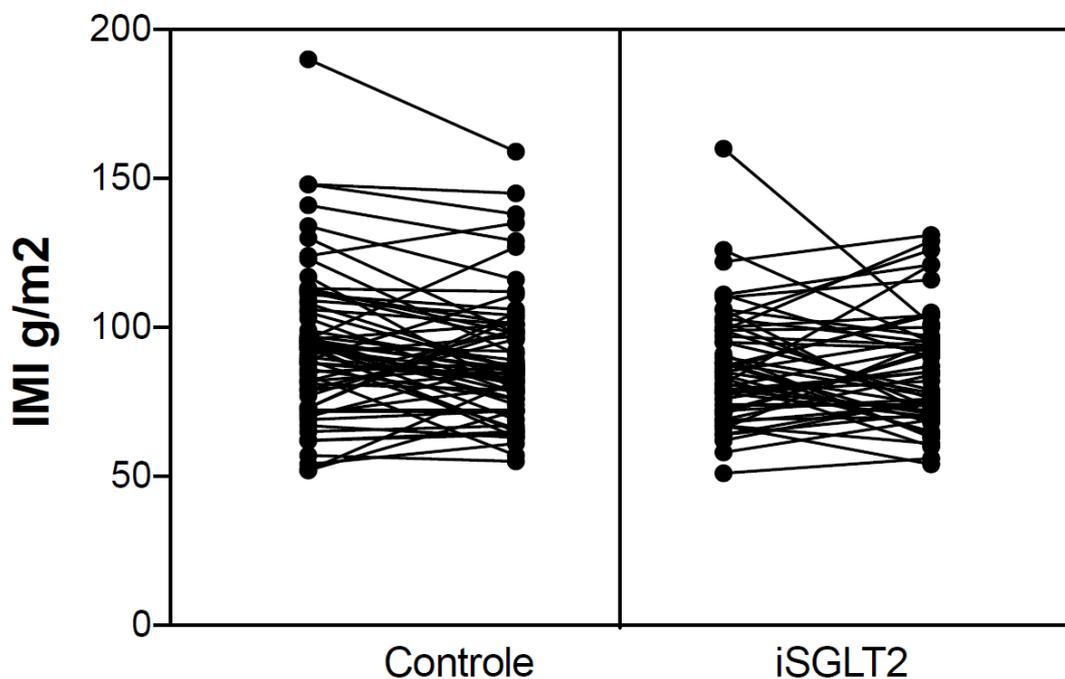
Características	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	Valor de p
<i>Ecocardiograma pré operatório (1)</i>			
Átrio esquerdo (DP)	40 (±5)	39 (±5)	0,17
Ventrículo direito (DP)	34 (±4)	33 (± 3)	0,75
Diâmetro diastólico VE (DP)	51 (±6)	48 (±5)	0,35
Diâmetro sistólico VE (DP)	35 (±6)	34 (±5)	0,15
Índice de massa VE indexado (DP)	94,23 (±24,9)	86,85 (±19,4)	0,08
Espessura relativa de parede (IIQ)	0,38 (0,34-0,43)	0,38 (0,35-0,43)	0,35
Fração de ejeção (IIQ)	58 (52,5-62)	57 (49,50-61)	0,64
Volume diastólico indexado VE (DP)	62,09 (±18,4)	59,85 (±18,7)	0,57
Volume sistólico indexado VE (IIQ)	24,18 (19,62-33,02)	23,11 (17,88-30,79)	0,54
<i>Ecocardiograma pós operatório (2)</i>			
Átrio esquerdo (DP)	41 (±5)	39 (±5)	0,21
Ventrículo direito (DP)	34 (±4)	33 (±4)	0,28
Diâmetro diastólico VE (DP)	49 (±6)	48 (±5)	0,27
Diâmetro sistólico VE (DP)	34 (±5)	34 (±5)	0,87
Índice de massa VE indexado (DP)	89,55 (±21,3)	85,45 (±19)	0,28
Espessura relativa de parede (IIQ)	0,38 (0,35-0,43)	0,38 (0,32-0,43)	0,48
Fração de ejeção (IIQ)	57 (50,5-62)	57 (50-61,50)	0,67
Volume diastólico indexado VE (DP)	57,35 (±14,1)	57,28 (±11,6)	0,11
Volume sistólico indexado VE (IIQ)	21,93 (17,96-27,72)	23,07 (18,90-31,37)	0,38
<i>Períodos (dias)</i>			
Ecocardiograma 1 - Randomização (IIQ)	17 (-17-35)	23 (7-105)	0,04
Randomização - Cirurgia (IIQ)	87 (82-103)	89 (80-104)	0,99
Cirurgia - Ecocardiograma 2 (IIQ)	151 (100-177)	147 (87-180)	0,86

iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; VE: ventrículo esquerdo; IIQ: intervalo interquartil.

A data de realização do ecocardiograma pré-operatório foi mais próxima à randomização no grupo controle, tendo mediana de 17 dias, enquanto no grupo intervenção foi de 23 dias (IIQ: -17 a 35 dias / 7 a 105 dias, respectivamente.  $p = 0,04$ ). O período entre a randomização e realização da cirurgia (controle: 87 dias; iSGLT2: 89 dias) e entre a cirurgia e o ecocardiograma de controle (controle: 151 dias; iSGLT2: 147 dias) foram similares em ambos os grupos ( $p = 0,99$  e  $p = 0,86$ , respectivamente).

Abaixo é demonstrada a distribuição do IMVEi em ambos os grupos randomizados no ecocardiograma pré e pós-operatório (Gráfico 1).

**Gráfico 1 - Análise da distribuição do índice de massa ventricular esquerdo indexado (IMIVEi) no grupo controle e intervenção**



### 4.3 DESFECHOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Ao avaliar o desfecho primário do estudo, observou-se que a população que fez uso de empagliflozina apresentou um delta de IMVEi de  $-1,39 \text{ mg/m}^2$  (DP  $\pm 18,7$ ). Em contrapartida o grupo controle demonstrou delta de  $-4,55 \text{ mg/m}^2$  (DP  $\pm 16,8$ ). Apesar das diferenças numéricas, não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,337$ ).

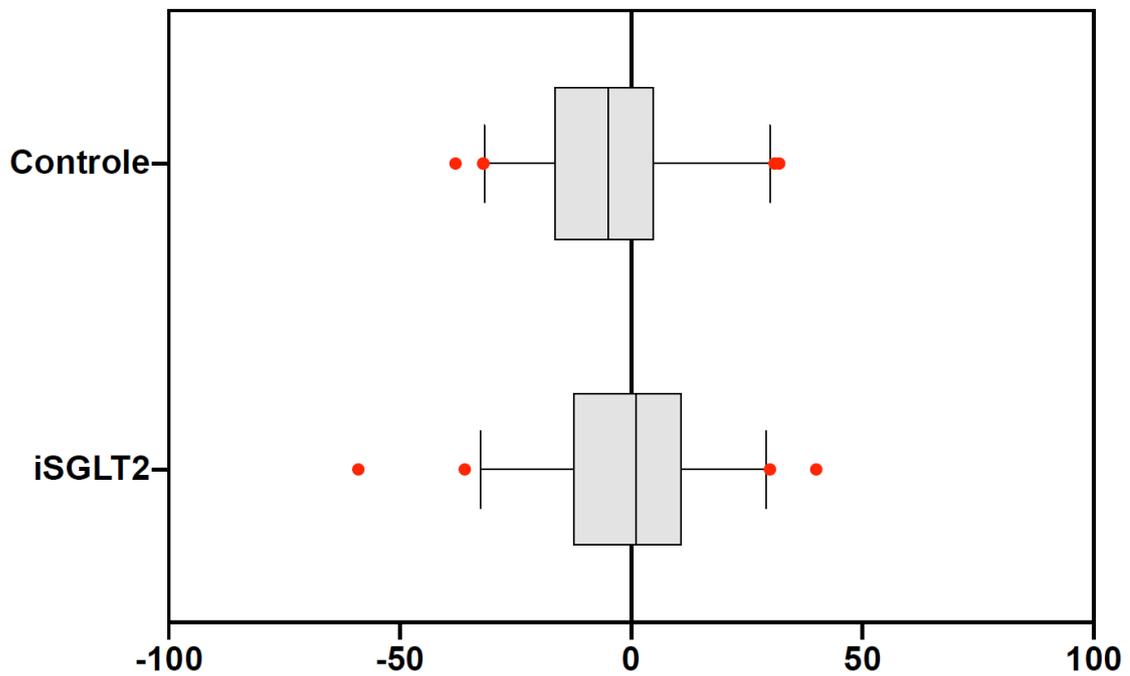
Também não foram encontradas diferenças significativamente estatísticas nos desfechos secundários. A mediana do delta FEVE foi zero nos dois grupos, com intervalo interquartil de -4 a 5 no grupo intervenção e -3 a 3 no grupo controle. Em relação aos diâmetros ventriculares, o delta DDVE foi de  $-0,81 \text{ mm}$  (DP:  $\pm 5$ ) no grupo iSGLT2 e  $-1,58 \text{ mm}$  (DP  $\pm 4,2$ ) no controle, e o delta DSVE  $-0,32 \text{ mm}$  e  $-1,45 \text{ mm}$  no grupo intervenção e controle, respectivamente (Tabela 3, Gráficos 2 e 3).

**Tabela 3 - Descrição referente aos deltas de: IMVEi (Índice de massa ventricular esquerdo indexado) e seu respectivo desvio padrão (DP), FEVE (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo) e intervalo interquartil (IIQ), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e, por fim, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE)**

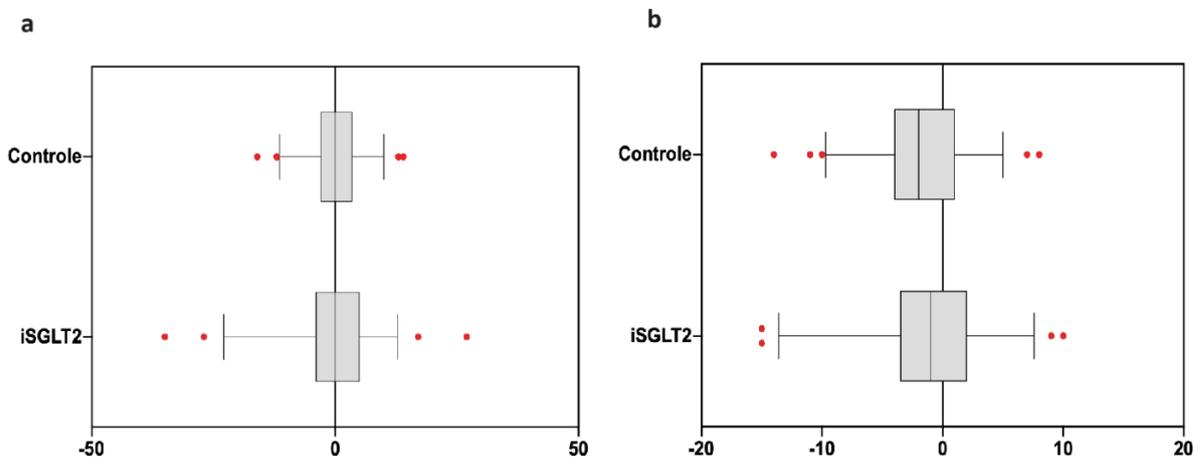
Características	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	Valor de p
Delta IMVE (DP)	$-4,55 (\pm 16,8)$	$-1,39 (\pm 18,7)$	0,337
Delta FEVE (IIQ)	0 (-3 a 3)	0 (-4 a 5)	0,959
Delta DDVE (DP)	$-1,58 (\pm 4,2)$	$-0,81 (\pm 5,0)$	0,366
Delta DSVE (DP)	$-1,45 (\pm 4,5)$	$-0,32 (\pm 4,5)$	0,179

iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; IMVE: índice de massa ventricular esquerdo; DP: desvio padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IIQ: intervalo interquartil; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

**Gráfico 2 - Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta índice de massa ventricular esquerdo indexado (IMVEi)**



**Gráfico 3 - a) Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); b) Distribuição por grupo randomizado dos dados de delta diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)**



#### 4.4 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Ao comparar ambos os grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as variáveis tempo de CEC (média aproximada de 90 min), número de enxertos coronarianos utilizados (cerca de 50% com três enxertos por cirurgia), uso de mamária interna esquerda e revascularização completa (realizada em praticamente toda amostra). O tipo de cardioplegia empregada, como: Del Nido (52% controle; 19% iSGLT2), sanguínea anterógrada intermitente (43% controle; 56% iSGLT2), sanguínea retrógrada intermitente (3% controle; 0% iSGLT2) e cristalóide anterógrada intermitente (2% controle; 6% iSGLT2) também não revelou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,17$ ).

Desfechos duros como mortalidade em 30 dias ( $p = 0,287$ ), IAM tipo 5 ( $p = 0,239$ ) e reinternação em unidade de terapia intensiva ( $p = 0,252$ ) foram estatisticamente similares. Os dias de hospitalização apresentaram uma mediana de 8 dias (intervalo interquartil de 7-13 dias) no grupo iSGLT2 e 9 dias (intervalo interquartil de 8-14 dias) no controle ( $p = 0,116$ ).

No período do pós-operatório imediato a necessidade do uso de vasopressores (14% controle e 19% iSGLT2,  $p = 0,46$ ) ou de inotrópicos (68% controle e 72% iSGLT2,  $p = 0,22$ ) foram similares. Os valores máximos de troponina e de proteína C reativa (PCR) no pós-operatório também não apresentaram diferenças significativas. Mais da metade dos pacientes necessitaram do uso de insulina endovenosa, de 10 a 17% apresentaram fibrilação atrial de pós-operatório, 15% exibiram quadro de infecção de ferida operatória, 6%-9% de pneumonia e em torno de 4% com insuficiência renal aguda moderada. No entanto, nenhuma das complicações pós-operatórias acima mencionadas tiveram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos randomizados (Tabela 3).

**Tabela 4 - Características cirúrgicas, pós-operatórias e hospitalares entre os grupos**

Características	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	Valor de p
<i>Cirúrgicas</i>			
Número de enxertos vasculares			0,71
2 enxertos (%)	14 (21%)	12 (23%)	
3 enxertos (%)	34 (52%)	24 (45%)	
≥ 4 enxertos (%)	17 (26%)	17 (32%)	
Tempo de CEC (DP)	90 (±27)	88 (±32)	0,75
Revascularização completa (%)	65 (100%)	52 (98%)	0,27
Uso de mamária interna esquerda (%)	63 (97%)	53 (100%)	0,12
Cardioplegia utilizada			0,17
Del Nido (%)	31 (52%)	19 (38%)	
Sanguínea anterógrada intermitente (%)	26 (43%)	28 (56%)	
Sanguínea retrógrada intermitente (%)	2 (3%)	0	
Cristalóide anterógrada intermitente (%)	1 (2%)	3 (6%)	
<i>Pós-operatórias</i>			
Morte em 30 dias (%)	0	1 (2%)	0,29
IAM tipo 5 (%)	2 (3%)	1 (2%)	0,24
FA pós-operatória (%)	7 (11%)	9 (17%)	0,34
Insuficiência renal aguda			0,15
KDIGO 1 (%)	21 (32%)	9 (17%)	
KDIGO 2 (%)	3 (5%)	2 (4%)	
Necessidade de insulina EV (%)	38 (58%)	37 (70%)	0,41
Infecção de ferida operatória (%)	10 (15%)	7 (13%)	0,71
Pneumonia (%)	4 (6%)	5 (9%)	0,5
Infecção trato urinário (%)	2 (3%)	3 (6%)	0,35
Uso de vasopressores no POI (%)	9 (14%)	10 (19%)	0,46
Uso de inotrópicos no POI (%)	44 (68%)	38 (72%)	0,22
Troponina pico (IIQ)	3.918 (2.464-6.165)	3.417 (1.686-7.131)	0,54
PCR pico (IIQ)	172 (128-211)	159 (128-206)	0,41
<i>Hospitalares</i>			
Reinternação em UTI (%)	4 (6%)	1 (2%)	0,25
Dias de hospitalização (IIQ)	9 (8-14)	8 (7-13)	0,12

iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; CEC: circulação extracorpórea; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; EV: endovenosa; POI: pós-operatório imediato; PCR: proteína C reativa; IIQ: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva.

#### 4.5 SEGUIMENTO AMBULATORIAL

Durante o seguimento dos pacientes em regime ambulatorial novamente foi possível avaliar sinais vitais, o controle de comorbidades e o uso de medicações contínuas. Em ambos os grupos os níveis de pressão arterial se encontravam próximos da meta estipulada (130 x 80 mmHg;  $p = 0,83$ ). Da mesma forma a frequência cardíaca (controle: 72 bpm, iSGLT2: 77 bpm;  $p = 0,51$ ) e o duplo produto (controle: 9676, iSGLT2: 9880;  $p = 0,42$ ). Os níveis de hemoglobina glicada estavam dentro da meta e foram similares nas populações ( $p = 0,28$ ), sendo 6,8% no grupo controle (IIQ: 6,1%-8,1%) e 6,6% no grupo iSGLT2 (IIQ: 5,8%-7,7%).

Ainda assim, o grupo intervenção apresentou uma maior prevalência de manter o uso de iSGLT2 no seguimento ambulatorial. O grupo intervenção permaneceu em uso da classe em 23% enquanto o controle em 6% ( $p = 0,009$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 - Variáveis da população durante seguimento ambulatorial de pós-operatório**

Características do Seguimento	Controle (n=65)	iSGLT2 (n=53)	Valor de p
<i>Controle de fatores de risco</i>			
Pressão arterial sistólica (IIQ)	130 mmHg (120-142)	130 mmHg (120-150)	0,83
Pressão arterial diastólica (IIQ)	80 mmHg (71-84)	80 mmHg (70-90)	0,87
Frequência cardíaca (IIQ)	72 bpm (65-81)	77 bpm (68-82)	0,51
Duplo produto (IIQ)	9676 (8160-11454)	9880 (8580-11550)	0,42
HbA1c - seguimento (IIQ)	6,8% (6,1-8,1)	6,6% (5,8-7,7)	0,28
<i>Medicamentosas</i>			
Insulina (%)	20 (30,77%)	21 (39,62%)	0,31
Metformina (%)	54 (83%)	39 (73%)	0,21
Sulfonilureia (%)	25 (38%)	20 (38%)	0,93
Inibidores do DPPIV (%)	5 (8%)	4 (8%)	0,98
Glitazonas (%)	1 (2%)	0	0,36
Inibidores do SGLT2 (%)	4 (6%)	12 (23%)	0,009
Beta bloqueadores (%)	49 (75%)	45 (85%)	0,2
Estatina de alta potência (%)	62 (95%)	52 (98%)	0,41
iECA (%)	39 (60%)	29 (55%)	0,56
BRA (%)	12 (18%)	12 (23%)	0,57
Bloqueadores de canal de cálcio (%)	36 (55%)	19 (36%)	0,034
Tiazídicos (%)	15 (23%)	5 (9%)	0,049
ARM (%)	7 (11%)	9 (17%)	0,33
Hidralazina (%)	1 (2%)	1 (2%)	0,88
Doxasozina (%)	0	1 (2%)	0,27
Clonidina (%)	1 (2%)	0	0,36
Nº de classes anti-hipertensivas (DP)	2,46 ( $\pm 1$ )	2,28 ( $\pm 1$ )	0,34

iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; IIQ: intervalo interquartil; HbA1c: hemoglobina glicada; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; ARM: antagonistas do receptor mineralocorticoide.

Em relação aos anti-hipertensivos, ambos os grupos utilizaram um número próximo de medicações (controle: 2,46, iSGLT2 2,27;  $p = 0,34$ ), entretanto o grupo controle apresentou maior prevalência de uso de bloqueadores de canal de cálcio (controle 55%, iSGLT2 36%;  $p = 0,034$ ) e tiazídicos (controle 23%, iSGLT2 9%;  $p = 0,049$ ).

#### 4.6 ANÁLISE MULTIVARIADA DE PREDITORES INDEPENDENTES

Na busca por preditores independentes que impactem significativamente em no presente desfecho primário, foi realizada regressão logística multivariada visando potenciais determinantes no quartil de maior redução do delta IMVEi (Tabela 6).

**Tabela 6 - Análise multivariada para avaliação de preditores independentes em relação ao quartil de maior redução do delta índice de massa do ventrículo esquerdo indexado**

Variáveis	Análise multivariada			Análise multivariada		
	OR	Modelo Inicial	p	OR	Modelo final	p
		IC 95%			IC 95%	
iSGLT2	0,36	0,11-1,18	0,09	0,41	0,14-1,19	0,10
Idade	1,01	0,93-1,09	0,85	-	-	-
HbA1c Inclusão	1,08	0,70-1,67	0,72	-	-	-
DM > 10 anos	1,29	0,37-4,52	0,69	-	-	-
Cr Inclusão	2,19	0,36-13,13	0,39	-	-	-
FEVE pré-operatória	0,96	0,90-1,02	0,21	0,96	0,91-1,01	0,10
Tempo de CEC	0,97	0,94-1,01	0,11	-	-	-
Nº de enxertos realizados (3)	2,12	0,39-11,45	0,38	-	-	-
Nº de enxertos realizados (4 ou mais)	3,40	0,45-25,53	0,23	-	-	-
Solução cardioplegica Del Nido	0,15	0,01-2,40	0,18	-	-	-
Cardioplegia sanguínea anterógrada intermitente	0,19	0,01-2,71	0,22	-	-	-
Cardioplegia sanguínea retrógrada intermitente	0,86	0,02-44,54	0,94	-	-	-
Troponina pico (pós operatório)	1,00	1,00-1,00	0,27	-	-	-
PCR pico (pós operatório)	0,99	0,94-1,00	0,14	0,99	0,99-1,00	0,13
Período Cirurgia - Ecocardiograma de seguimento	1,00	0,99-1,01	0,95	-	-	-
HbA1c seguimento	0,87	0,59-1,30	0,51	-	-	-
iSGLT2 no seguimento	5,68	1,19-26,99	0,03	4,69	1,20-18,40	0,03
iECA no seguimento	0,40	0,12-1,33	0,13	0,41	0,15-1,14	0,09
Beta bloqueador no seguimento	0,69	0,18-2,68	0,59	-	-	-

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes mellitus; Cr: creatinina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CEC: circulação extracorpórea; PCR: proteína C reativa; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Dentre todas as variáveis selecionadas para a regressão logística multivariada a única que demonstrou predição independente para maior impacto na redução do IMVEi foi o uso de inibidores de SGLT2 no seguimento (OR: 4,69; IC: 1,20-18,40;  $p = 0,03$ ).

O uso de iSGLT2 no pré-operatório, a FEVE pré-operatória, o uso de beta bloqueadores ou iECA no seguimento e o período para a realização do ecocardiograma no seguimento não demonstraram impactar no desfecho primária na análise multivariada.

## **5 DISCUSSÃO**

## 5.1 ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS OBTIDOS

Nesta análise, a estratégia de uso de iSGLT2 associada à CRM com CEC em pacientes portadores de diabetes e doença coronariana foi neutra em relação a mudanças dos parâmetros de remodelamento ventricular quando comparada ao grupo cirúrgico de controle. Algumas considerações devem ser feitas para ilustrar possíveis interpretações dos resultados e, assim, refletir para o desenvolvimento de análises futuras.

As populações avaliadas eram similares entre si em relação ao sexo, idade e presença de comorbidades. O controle pressórico e de hemoglobina glicada foram similares em ambos os grupos. As características cirúrgicas e pós-operatórias também não apresentaram diferenças.

É importante salientar que a população avaliada era majoritariamente composta por pacientes sem insuficiência cardíaca (58%-62%) e que, em média, apresentavam medidas ecocardiográficas dentro dos valores de referência. O fato de os indivíduos estudados terem baixa prevalência de cardiopatias estruturais pode ter impactado em uma menor magnitude dos efeitos cardioprotetores e, com isso, não ter observado diferenças significativas nos desfechos de remodelamento ventricular.

Apesar do resultado não significativo para a variação em delta do IMVEi em relação as duas populações, percebe-se uma redução numérica maior para o grupo controle, ainda que não estatisticamente significativa (iSGLT2:  $-1,39 \text{ mg/m}^2$ ; controle:  $-4,55 \text{ mg/m}^2$ ;  $p = 0,337$ ). Totalizando uma diferença absoluta de  $3,16 \text{ mg/m}^2$  a favor do grupo controle. Deve-se levar em consideração que o grupo controle apresentou, ainda que não significativo, valor basal de IMVEi maior quando comparado ao grupo iSGLT2 (controle:  $94,23 \text{ g/m}^2 \pm 24,9$ ; iSGLT2:  $86,85 \text{ g/m}^2 \pm 19,4$ ).

Cabe considerar a possibilidade de que pacientes com IMVEi basal maior possam ter tido uma redução mais pronunciada deste parâmetro ao adotar medidas positivas para a sua saúde no perioperatório. Enquanto pacientes com valores basais de IMVEi reduzidos podem ter revelado um menor impacto da adoção desses hábitos nas variações de medidas ecocardiográficas no seguimento. Entretanto, em ambos os grupos não existiram diferenças significativas nos valores de pressão arterial, frequência cardíaca, duplo produto e hemoglobina glicada durante o monitoramento. Além disso, o número de medicações anti-hipertensivas utilizados em média por paciente também foi similar.

Em relação aos períodos de realização dos ecocardiogramas, ainda que exista uma discreta diferença temporal entre a execução do ecocardiograma pré-operatório e a randomização para o uso de empagliflozina (controle: 17 dias; iSGLT2: 23 dias;  $p = 0,04$ ), não há plausibilidade para que essa diferença impacte significativamente nos resultados. Com maior relevância, o período entre a cirurgia e o ecocardiograma de seguimento não apresentou diferença estatística entre os dois braços (controle: 151 dias; iSGLT2: 147 dias;  $p = 0,86$ ). Caso ocorresse períodos significativamente diferentes de realização do ecocardiograma no seguimento, a possibilidade de vieses de confusão aumentaria nesta análise.

A fim de buscar preditores independentes de maior redução do IMVEi, foi realizada regressão logística multivariada com variáveis que potencialmente impactam no desfecho primário, sendo algumas delas: idade, FEVE pré-operatória, hemoglobina glicada da inclusão, hemoglobina glicada no seguimento, tipo de solução cardioplégica empregada, número de enxertos utilizados, tempo de CEC, uso de betabloqueadores e uso de iECA no seguimento. O resultado, porém, foi negativo para essas variáveis.

No entanto, ainda na análise multivariada, pacientes que usaram iSGLT2 no seguimento apresentaram quatro vezes mais chances de obter uma redução significativa do delta IMVEi quando comparado a população que não utilizou a medicação (OR: 4,69,  $p = 0,03$ ). Vale ressaltar que os pacientes do grupo empagliflozina tiveram maior prevalência de uso de iSGLT2 no seguimento (controle: 6%; Intervenção: 23%;  $p = 0,009$ ), mas este fato não foi suficiente para alterar o desfecho primário do estudo.

Os avanços nas indicações e a maior acessibilidade dessa classe antidiabética ao decorrer dos anos, combinados à familiaridade dos pacientes com o uso da medicação no pré-operatório, podem ter contribuído para a maior utilização dos iSGLT2 no seguimento do grupo intervenção.

## 5.2 iSGLT2 E REMODELAMENTO VENTRICULAR: EVIDÊNCIAS E LACUNAS DA LITERATURA

A presente análise buscou avaliar um potencial mecanismo protetor dos iSGLT2 durante o contexto perioperatório de cirurgia cardíaca. Vale lembrar que os autores que estudaram o impacto desta classe nos parâmetros de remodelamento ventricular não o fizeram durante o período de perioperatório. Esta é uma importante consideração, uma vez que esse período é característico por apresentar situações que resultam em lesão miocárdica. Esses fatores estão relacionados tanto pela CRM com CEC quanto pelas próprias condições críticas de uma internação em unidade de terapia intensiva (como inflamação, instabilidade hemodinâmica, uso de drogas vasoativas, dispositivos e procedimentos invasivos)<sup>20,21</sup>. Além disso, pacientes com diagnóstico de diabetes e de doença coronariana apresentam mecanismos específicos de dano miocárdico que podem impactar negativamente na função e remodelamento ventricular<sup>15,22,23</sup>.

Os já destacados efeitos antioxidantes, antifibróticos, anti-inflamatórios e a maior eficiência energética atribuídos aos iSGLT2 são potenciais vias de proteção miocárdica no contexto perioperatório desses pacientes e podem ser mais bem explorados em estudos de cirurgias cardíacas<sup>45,48,49</sup>.

Nesse sentido, um possível uso dessa medicação pode ser avaliado como potencial agente cardioprotetor, principalmente em cirurgias com CEC, que acabam utilizando soluções cardioplégicas. Por exemplo, já foi demonstrado que as soluções cardioplégicas despolarizantes apresentam maior influxo de cálcio intracelular, levando a mecanismos de potencial dano miocárdico<sup>55</sup>. Por outro lado, os iSGLT2 caracteristicamente reduzem o influxo de cálcio citoplasmático e mitocondrial por meio da estimulação do trocador sódio/hidrogênio<sup>28</sup>. Esse mecanismo possivelmente pode servir de proteção miocárdica aos pacientes submetidos a CRM com CEC. No entanto uma análise específica para esse fim poderia responder melhor essa questão.

Além de evidências em pesquisa básica, alguns estudos clínicos já demonstraram resultados positivos para o emprego dessa medicação no contexto de remodelamento ventricular. Em pacientes com diagnóstico de diabetes e ICFER, o uso de iSGLT2 demonstrou reduzir volumes ventriculares por meio do diagnóstico com ressonância nuclear magnética<sup>53</sup>. Outra análise em pacientes com DM e DAC, em uso contínuo de empagliflozina por 6 meses, também demonstrou a redução do

IMVEi utilizando o mesmo método diagnóstico. Inclusive, este resultado foi uma das motivações para a escolha do delta IMVEi como desfecho primário no presente estudo<sup>51</sup>.

Contudo, uma diferença importante em relação ao estudo citado é que na análise atual os pacientes do grupo intervenção foram intencionalmente tratados com iSGLT2 somente até o período perioperatório, o que levou muitas vezes a realização do ecocardiograma de seguimento por volta de 5 meses após o término da medicação.

Com as crescentes evidências sobre a segurança do uso de iSGLT2 em períodos críticos<sup>56</sup>, é possível que a manutenção dessa medicação durante o perioperatório possa demonstrar maior proteção miocárdica nesse período e hipoteticamente levar a alterações positivas no remodelamento e função ventricular. No momento da elaboração do presente estudo optou-se pela suspensão 3 dias antes da cirurgia cardíaca devido ser a estratégia mais segura com a evidência científica disponível naquele momento, prevalecendo a indicação em bula.

Em um dos principais ensaios clínicos da literatura utilizando iSGLT2 em pacientes cardiopatas, o estudo EMPEROR-Preserved, avaliou o uso de iSGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE > 40%. O uso de empagliflozina 10 mg uma vez ao dia reduziu o desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Porém, em análises de subgrupo, o resultado ocorreu principalmente por redução de hospitalização por IC em pacientes com FEVE < 50%, tendo menor relevância nos pacientes com fração de ejeção preservada<sup>57</sup>.

Considerando todos os sinais sugestivos de proteção miocárdica dos iSGLT2 e as lacunas da literatura ainda não respondidas, é plausível considerar que pacientes hoje sem recomendação forte para o uso da medicação possam ter algum benefício. Principalmente caso apresentem alterações de remodelamento ventricular e se inseridos em um contexto adverso como o de perioperatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. No entanto, mais investigações são necessárias para responder essas dúvidas.

### 5.3 CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É preciso destacar que a execução deste trabalho ocorreu durante a pandemia do COVID-19. Em um momento de urgência sanitária, conduzir uma pesquisa clínica com consultas periódicas, realização de cirurgia cardíaca em caráter eletivo e agendamento periódico de exames foi um desafio.

Além disso, com a rápida evolução da evidência científica perante o uso dos iSGLT2 na cardiologia e o melhor acesso da medicação ao sistema público de saúde brasileiro, o atual delineamento do estudo não seria mais reproduzível. Isto porque os pacientes com diagnóstico de diabetes e alto risco cardiovascular, bem como os pacientes com insuficiência cardíaca, já apresentam indicação formal para o uso de iSGLT2.

Além do viés inerente a formulação de uma análise pré-especificada na qual os períodos de realização do ecocardiograma não foram controlados, uma consideração em relação ao momento ideal da execução do exame de seguimento pode ser levantada. É possível que os ecocardiogramas tenham sido realizados tardiamente para fins de análise de remodelamento ventricular, entretanto não há evidências na literatura para embasar essa opinião com o uso de iSGLT2. A utilização do ecocardiograma para a avaliação do desfecho primário também apresenta algumas limitações. Diferente da ressonância magnética cardíaca, o ecocardiograma apresenta maior variabilidade de seus dados entre os seus operadores. Essa limitação pode ser minimizada parcialmente devido ao exame ser realizado em hospital terciário e universitário, mas isto não elimina completamente os potenciais vieses. Entretanto, é importante destacar que esta variabilidade é distribuída igualmente entre os dois grupos estudados, e a utilização de um método mais acessível a prática clínica também traz pragmatismo para a interpretação dos resultados no mundo real.

Ainda que um resultado neutro tenha sido encontrado neste estudo, deve-se considerar a possibilidade de erro tipo II pelo fato de a amostra não ter sido consideravelmente grande. Além disso, a presença de alguns dados de maior dispersão também pode ter impactado nos resultados (Gráfico 1). No entanto, a presente análise pode servir como base para cálculo amostral de pesquisas futuras utilizando o ecocardiograma para a avaliação do remodelamento ventricular em pacientes com iSGLT2.

Apesar de o uso de iSGLT2 no seguimento ter sido um preditor independente de redução do IMVEi na análise multivariada, esse resultado apenas levanta hipóteses para investigações mais aprofundadas. O fato de neste desenho os pacientes do grupo intervenção não obrigatoriamente utilizarem iSGLT2 após a cirurgia, pode ter representado alguma redução da real magnitude do efeito desta medicação nos parâmetros de remodelamento ventricular. Entretanto, a intenção desta análise não foi a de investigar isoladamente o uso de empagliflozina, mas sim a de observar o impacto da estratégia combinada: iSGLT2 associado a CRM com CEC. E, posteriormente, mensurar comparativamente os parâmetros ecocardiográficos desses pacientes.

É factível considerar que, se os ecocardiogramas tivessem sido realizados mais próximos da cirurgia cardíaca, alguma diferença nos valores de hipertrofia e diâmetros ventriculares poderia ter sido detectada. Contudo, os desfechos apresentados sugerem que, mesmo que esse benefício tivesse ocorrido, ele se diluiu ao longo de 5 meses. Um desenho de estudo que mantivesse o uso da medicação poderia abordar essa questão de forma mais precisa.

#### 5.4 PROJEÇÕES FUTURAS

Conhecimentos a respeito do uso de inibidores de SGLT2, seu efeito de preservação miocárdica e modificador de parâmetros de remodelamento ventricular tendem a continuar evoluindo ao longo dos anos. A sua possível associação com aGLP1 em efeitos cardioprotetores também já é uma realidade<sup>38,58</sup>. A avaliação da terapia com iSGLT2 no contexto perioperatório de cirurgia cardíaca com CEC em pacientes com algum grau de remodelamento ventricular pode representar um benefício ainda não conhecido a muitos pacientes.

## **6 CONCLUSÃO**

Na presente análise de pacientes com diabetes e doença arterial coronariana, a estratégia de cirurgia de revascularização miocárdica com CEC associada ao uso de iSGLT2 não demonstrou alterações significativas nos parâmetros de remodelamento ventricular em comparação ao tratamento cirúrgico combinado com a terapia antidiabética padrão. Esse achado é atribuído devido à ausência de redução significativa do índice de massa ventricular esquerdo indexado e dos diâmetros ventriculares, bem como pela manutenção dos valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

## **REFERÊNCIAS\***

---

\* De acordo com Estilo Vancouver.

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
2. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000 May;43(5):632-41.
3. Ibebuogu UN, et al. Comparison of atherosclerotic plaque burden and composition between diabetic and non diabetic patients by non invasive CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(7): 717-23.
4. Kwon YS, Jang JS, Lee CW, Kim DK, Kim U, Seol SH, Kim DI, Jo YW, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS. Comparison of Plaque Composition in Diabetic and Non-Diabetic Patients With Coronary Artery Disease Using Multislice CT Angiography. *Korean Circ J*. 2010 Nov;40(11):581-6.
5. Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T 3rd. Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arteriosclerosis*. 1982 May-Jun;2(3):208-15.
6. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, Garzillo CL, D'Oliveira Vieira R, Rezende PC, Takiuti M, Girardi P, Hueb AC, Ramires JA, Kalil Filho R. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):250-7.
7. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1761-9.
8. BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2503-15.
9. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1204-12.
10. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2375-84.

11. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, Hamza TH, Shah B, Stefanini GG, Sidhu MS, Tanguay JF, Ramanathan K, Sharma SK, French J, Hueb W, Cohen DJ, Fuster V; FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):629-38.
12. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018 Feb 16;122(4):624-38.
13. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1202-13.
14. Koene RJ, Kealhofer JV, Adabag S, Vakil K, Florea VG. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function. *J Thorac Dis*. 2017 Feb;9(2):262-70.
15. Briceno N, Schuster A, Lumley M, Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart*. 2016 Mar;102(5):397-406.
16. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):210-8.
17. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961-72.
18. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1511-20.
19. Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, Swistel D, Yoganathan T, Komer C, Miguelino RA, Rosales R. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: a correlative study with three different myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Aug;114(2):254-60.
20. Buffolo E, Lima RC, Salerno TA. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: historical background and thirty-year experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011 Jul-Sep;26(3):III-VII.
21. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000 Apr;69(4):1198-204.

22. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 26;55(4):300-5.
23. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, Fang ZY, Prins JB, Stanton T. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015 Jul;101(13):1061-6.
24. Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F, Di Napoli P, Esposito I, Ambrosio A, Ianniruberto M, Mennella R, Paolillo R, Gargiulo P. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin*. 2019 Jul;15(3):341-7.
25. Athithan L, Gulsin GS, McCann GP, Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes*. 2019 Oct 15;10(10):490-510.
26. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):585-607.
27. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):136-42.
28. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Víctor VM, Rovira-Llopis S. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2024 Mar;213:19-35.
29. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Mar;12(2):78-89.
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
31. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34.
32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-306.

33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
34. Solini A. Extra-glycaemic properties of empagliflozin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Mar;32(3):230-7.
35. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):420-8.
36. Imprialos KP, Sarafidis PA, Karagiannis AI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? *J Hypertens*. 2015 Nov;33(11):2185-97.
37. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Koepsell H, Thomson SC, Rieg T. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Jan;306(2):F194-204.
38. Abdelgadir E, Rashid F, Bashier A, Ali R. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection: Lessons and Gaps in Understanding the Current Outcome Trials and Possible Benefits of Combining SGLT-2 Inhibitors With GLP-1 Agonists. *J Clin Med Res*. 2018 Aug;10(8):615-25.
39. Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2537-41.
40. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-17.
41. Wang J, Huang X, Liu H, Chen Y, Li P, Liu L, Li J, Ren Y, Huang J, Xiong E, Tian Z, Dai X. Empagliflozin Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy via Attenuating Oxidative Stress and Improving Mitochondrial Function. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 May 9;2022:1122494.
42. Liu H, Sridhar VS, Montemayor D, Lovblom LE, Lytvyn Y, Ye H, Kim J, Ali MT, Scarr D, Lawler PR, Perkins BA, Sharma K, Cherney DZI. Changes in plasma and urine metabolites associated with empagliflozin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2466-75.
43. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, Santulli G. SGLT2 Inhibition via Empagliflozin Improves Endothelial Function and Reduces Mitochondrial Oxidative Stress: Insights From Frail Hypertensive and Diabetic Patients. *Hypertension*. 2022 Aug;79(8):1633-43.

44. Cai C, Guo Z, Chang X, Li Z, Wu F, He J, Cao T, Wang K, Shi N, Zhou H, Toan S, Muid D, Tan Y. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK $\alpha$ 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway. *Redox Biol.* 2022 Jun;52:102288.
45. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Feb 2;18(1):15.
46. Wang X, Wang Z, Liu D, Jiang H, Cai C, Li G, Yu G. Canagliflozin Prevents Lipid Accumulation, Mitochondrial Dysfunction, and Gut Microbiota Dysbiosis in Mice With Diabetic Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 23;13:839640.
47. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol.* 2018 May;15:335-46.
48. Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañuls C, Abad-Jimenez Z, Victor VM, Hernandez-Mijares A, Rovira-Llopis S. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med.* 2019 Nov 1;8(11):1814.
49. Canet F, Iannantuoni F, Marañon AM, Díaz-Pozo P, López-Domènech S, Vezza T, Navarro B, Solá E, Falcón R, Bañuls C, Morillas C, Rocha M, Víctor VM. Does Empagliflozin Modulate Leukocyte-Endothelium Interactions, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes? *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 30;10(8):1228.
50. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, Teoh H, Mazer CD, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):e212-3.
51. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2019 Nov 19;140(21):1693-702.
52. Mason T, Coelho-Filho OR, Verma S, Chowdhury B, Zuo F, Quan A, Thorpe KE, Bonneau C, Teoh H, Gilbert RE, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Jerosch-Herold M, Mazer CD, Yan AT, Connelly KA. Empagliflozin Reduces Myocardial Extracellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021 Jun;14(6):1164-73.

53. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, Berry C, Chong V, Coyle L, Docherty KF, Dreisbach JG, Labinjoh C, Lang NN, Lennie V, McConnachie A, Murphy CL, Petrie CJ, Petrie JR, Speirits IA, Sourbron S, Welsh P, Woodward R, Radjenovic A, Mark PB, McMurray JJV, Jhund PS, Petrie MC, Sattar N. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):516-25.
54. Pitta FG. Empagliflozina na prevenção de injúria renal aguda em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea: estudo POST-CABGDM [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2024.
55. Ji MJ, Hong JH. A Cardioplegic Solution with an Understanding of a Cardiochannelopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Nov 25;10(12):1878.
56. Tavares CAM, Azevedo LCP, Rea-Neto Á, Campos NS, Amendola CP, Kozesinski-Nakatani AC, David-João PG, Lobo SM, Filiponi TC, Almeida GMB, Bergo RR, Guimarães-Júnior MRR, Figueiredo RC, Castro JR, Schuler CJ, Westphal GA, Carioca ACR, Monfradini F, Nieri J, Neves FMO, Paulo JA, Albuquerque CSN, Silva MCR, Kosiborod MN, Pereira AJ, Damiani LP, Corrêa TD, Serpa-Neto A, Berwanger O, Zampieri FG; DEFENDER Investigators. Dapagliflozin for Critically Ill Patients With Acute Organ Dysfunction: The DEFENDER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 6;332(5):401-11.
57. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-61.
58. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-32.