

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**FABIO GRUNSPUN PITTA**

**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**

**São Paulo**

**2024**

**FABIO GRUNSPUN PITTA**

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

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

**São Paulo  
2024**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pitta, Fabio Grunspun

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 / Fabio Grunspun Pitta; Carlos Vicente Serrano Junior, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Doença da artéria coronariana 2.Diabetes mellitus  
3.Revascularização miocárdica 4.Injúria renal aguda 5.Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose I.Serrano Junior, Carlos Vicente, orient. II.Título

USP/FM/DBD-443/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

**Nome:** Fabio Grunspun Pitta

**Título:** 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 apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências.

**Aprovada em:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

### **Banca Examinadora**

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

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

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

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

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

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

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

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

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

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

## DEDICATÓRIA

A minha amada esposa, Bruna Oliveira Jalbut Pitta, que caminha ao meu lado incansavelmente desde a primeira vez que me deparei com um ensaio clínico em 2004 (sem grande entusiasmo na ocasião).

Aos meus filhos, Manuela, João e Carolina, aos quais tento passar diariamente o grande ensinamento da minha vida: O Saber.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu professor e amigo, Carlos Vicente Serrano Júnior, meu mentor na medicina e professor de ofício. Incentivou e orientou esta tese desde quando ela era uma ideia vaga sem direção. Com sua liderança natural motivou diversas gerações de cardiologistas do InCor.

Ao meu amigo e professor, Eduardo Gomes Lima, teve a difícil missão de corrigir um amigo e se tornar professor enquanto eu me tornava doutor. Hoje professor de reputação ímpar que lota qualquer anfiteatro e transmite a paixão pela cardiologia e pesquisa clínica seja em uma discussão de caso ou em uma aula formal.

Aos grandes amigos da saudosa Unidade Clínica de Aterosclerose do InCor: Fabiana Rached, Cibele Garzillo, Desidério Favaratto e Carlos Segre, pela colaboração na inclusão de pacientes e pelo apoio ao último doutor da unidade.

Às minhas companheiras de pesquisa, Paula Bolta e Larissa Justino, que confiaram em mim a liderança desta pesquisa.

Às incansáveis amigas e secretárias da nossa Unidade, Simone Santos e Monique Torres, fundamentais na organização do projeto e sempre me incentivando nos momentos de desânimo.

Aos meus amigos do Colégio Rio Branco, que seguem me apoiando e vibrando com as pequenas conquistas profissionais, mesmo sem entender muito bem essa obsessão por continuar estudando.

Aos amigos de internato da FMUSP, médicos da mais valiosa qualidade, espelhos profissionais nos quais me inspiro para continuar a jornada acadêmica.

Aos amigos, Caio Tavares e Eduardo Martins, pelo incentivo na submissão da pesquisa ao Congresso Europeu de Cardiologia e pela inestimada ajuda na redação da escrita científica.

Aos colegas de assistência, que ao meu lado pensam o melhor para cada paciente: Francisco Akira, Marcos Lottenberg, Luciana Bichuette, Camila Talita, Marina Silva e Pedro Henrique.

Aos amigos do Hospital Israelita Albert Einstein, representados pelo Dr. Marcelo Franken, Dr. Tarso Accorsi e Dr. Pedro Lemos. Hospital onde os valores superam sua grandeza e me faz refletir diariamente sobre meus próprios valores judaicos.

Aos residentes do InCor e do Hospital Israelita Albert Einstein, que todos os dias me ensinam muito mais que aprendem e são o motor propulsor da minha vida acadêmica.

A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, instituição que me formou e que se mistura com minha trajetória. Nos últimos 20 anos esteve presente em todos meus pensamentos.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa, me honrando por me permitirem cuidar de suas vidas e pela contribuição para o desenvolvimento da ciência no país.

Por último, mas não menos importante, aos médicos e doutores da minha família por terem me transmitido a paixão pela profissão: meu pai, José Cassio do Nascimento Pitta; minha mãe, Suzana Grunspun; meu tio, Henrique Grunspun; meu avô, Haim Grunspun, minha irmã, Ana Claudia Grunspun Pitta Ramalho e meu irmão (doutor não médico) Andre Grunspun Pitta.

# SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
2.1	Objetivo geral.....	23
2.2	Objetivos específicos.....	23
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
3.1	Desenho do estudo .....	25
3.2	Seleção da população de estudo .....	25
3.3	Critérios de inclusão .....	25
3.4	Critérios de exclusão .....	26
3.5	Intervenções terapêuticas .....	26
3.6	Tratamento da DAC .....	28
3.7	Definições .....	29
3.7.1	Diabetes Mellitus tipo 2.....	29
3.7.2	Doença Arterial Coronariana.....	29
3.7.3	Injúria Renal Aguda.....	30
3.7.4	Infarto agudo do miocárdio associado a CRM (IAM tipo 5).....	30
3.7.5	Coleta de Marcadores.....	31
3.8	Desfecho primário .....	32
3.9	Desfechos secundários, exploratórios e de segurança.....	32

3.10	Cálculo Amostral .....	33
3.11	Análise estatística .....	34
4	RESULTADOS .....	37
4.1	Características clínicas, laboratoriais e medicamentos em uso .	38
4.2	Características angiográficas, cirúrgicas e tempo de CEC .....	41
4.3	Desfecho primário e secundário .....	41
4.4	Desfechos de segurança .....	43
4.5	Variação da Cr ao longo do seguimento .....	46
4.6	Análise univariada e multivariada para ocorrência do desfecho primário .....	47
5	DISCUSSÃO.....	49
5.1	Força e limitações do estudo .....	52
6	CONCLUSÃO.....	55
	REFERÊNCIAS.....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
CEC	Circulação Extracorpórea
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1C	Hemoglobina Glicada
HC	Hospital das Clínicas
HMG-Coa	Hidroximetilglutaril-coenzima A
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IC	Insuficiência Cardíaca
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IECA	Inibidores da Conversão de Angiotensina

InCor	Instituto do Coração
IR	Injúria Renal
IRA	Injúria Renal Aguda
iSGLT2	Inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose 2
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
NC	Não Calculável
PO	Pós-Operatório
POI	Pós-Operatório Imediato
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMO	Tratamento Médico Otimizado

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Características basais, angiográficas e do procedimento .....	39
<b>Tabela 2</b> -	Desfecho primário, secundário e exploratório.....	44
<b>Tabela 3</b> -	Análise de sensibilidade por protocolo.....	45
<b>Tabela 4</b> -	Desfechos de segurança .....	45
<b>Tabela 5</b> -	Valores de creatinina (mg/dL) nos períodos pré-especificados em ambos os grupos.....	46
<b>Tabela 6</b> -	Análise univariada e multivariada para ocorrência do desfecho primário .....	47

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> - Critérios diagnósticos para o Diabetes .....	29
<b>Quadro 2</b> - Critérios diagnósticos para IRA .....	30
<b>Figura 1</b> - Desenho do estudo.....	32
<b>Figura 2</b> - Fluxo de inclusão dos pacientes .....	38
<b>Figura 3</b> - Curva de Cr nos períodos pré-especificados em ambos os grupos .....	45
<b>Figura 4</b> - Variação de Cr pico e Cr pré-operatória em ambos os grupos ...	46

## RESUMO

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: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** cirurgia é a principal estratégia de revascularização nos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença arterial coronária (DAC) multiarterial. A injúria renal aguda (IRA) é uma complicação perioperatória comum e está associada a um impacto prognóstico desfavorável nessa população. Os inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (iSGLT2) são nefroprotetores em pacientes com DM2 e doenças cardiovasculares, mas seu uso nunca foi avaliado no pré-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança da empagliflozina antes da CRM com circulação extracorpórea (CEC) em pacientes portadores de DM2. **Métodos:** estudo randomizado, aberto e unicêntrico, em que pacientes portadores de DM2 e com indicação de CRM com CEC foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber empagliflozina 25 mg 1 x dia, associado ao tratamento padrão para DM2, ou tratamento padrão para DM2 sem empagliflozina, por um período mínimo de três meses antes da CRM. O desfecho primário foi a ocorrência de IRA, avaliado nos primeiros sete dias após a cirurgia. Os desfechos secundários incluíam fibrilação atrial (FA) e infarto agudo do miocárdio (IAM) tipo 5 nos primeiros 30 dias de pós-operatório. **Resultados:** foram randomizados 154 pacientes entre setembro de 2020 e outubro de 2023, e 145 foram submetidos a CRM (grupo empagliflozina, n = 71; grupo controle, n = 74). Ambos os grupos eram semelhantes em termos de características clínicas, laboratoriais e angiográficas no momento da randomização. A taxa do desfecho primário ocorreu em 16 pacientes (22,5%) no grupo empagliflozina e 29 pacientes (39,1%) no grupo controle (OR: 0,45; 95%IC: 0,21-0,93; P = 0,03). Os eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos sem diferença estatística. A ocorrência de FA (15,4% vs 13,5%; OR: 1,17, 95% IC: 0,46-2,96; P = 0,73) e de IAM tipo 5 (1,4% vs 4,1%; OR: 0,34, 95% IC: 0,01-4,36; P = 0,62) não foi diferente entre os grupos. Ocorreram três mortes (4%) em 30 dias, todas no grupo controle. **Conclusão:** em uma população de pacientes portadores de DM2 submetidos a CRM com CEC, o uso de empagliflozina três meses antes da cirurgia levou a um risco significativamente menor de IRA em comparação ao grupo controle sem que houvesse aumento de eventos adversos. Esses achados precisam ser confirmados em estudos multicêntricos com maior número de pacientes.

**Descritores:** Doença da artéria coronariana; Diabetes mellitus; Revascularização miocárdica; Injúria renal aguda; Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose.

## ABSTRACT

Pitta FG. Empagliflozin for prevention of acute kidney injury in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing extracorporeal on-pump CABG: The POST-CABGDM trial. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

**Background and Aims:** Coronary artery bypass graft (CABG) surgery is the main revascularization strategy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and multivessel coronary artery disease. Acute kidney injury (AKI) is a common perioperative complication of patients undergoing CABG, and AKI is associated with an increased risk of unfavorable outcomes after surgery. SGLT2 inhibitors have nephroprotective effects in patients with T2DM and cardiovascular disease, but this has never been tested in perioperative period of CABG. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of administering empagliflozin prior to CABG in T2DM patients. **Methods:** This investigator-initiated, pragmatic, randomized, open-label trial with blinded outcome adjudication was conducted in a single center. Patients (n=145) with T2DM scheduled for elective on-pump CABG were randomized to receive empagliflozin 25 mg plus standard care (empagliflozin group, n=71) for at least 3 months or standard care alone (control group, n=74). The primary outcome was acute kidney injury (AKI) within the first 7 days after surgery. Secondary outcomes included atrial fibrillation and type 5 myocardial infarction (MI) assessed 30 days post-surgery. **Results:** 154 patients were randomized between September of 2020 and October of 2023 and 145 underwent CABG (empagliflozin group, n = 71); (control group n = 74). There was not any difference in baseline characteristics between groups. AKI occurred in 16 (22.5%) participants in the empagliflozin group and in 29 (39.1%) in the control group [odds ratio (OR), 0.45; 95% confidence interval (CI) 0.22-0.93; P = 0.03]. No statistically significant differences between groups were observed for safety events. Secondary outcomes of atrial fibrillation (15.4% vs 13.5%; OR 1.17, 95% CI 0.46-2.96; P = 0.73) and type 5 MI (1.4% vs 4.1%; OR 0.34, 95% CI 0.01-4.36; P = 0.62) were not different between groups. Three deaths (4%) occurred within 30 days after surgery (all in the control group). **Conclusion:** Among patients with T2DM undergoing on-pump CABG, the addition of empagliflozin 3 months before surgery was associated with a reduced incidence of AKI without any additional adverse event. These findings warrant further exploration in larger studies.

**Descriptors:** Coronary artery disease; Diabetes mellitus; Coronary artery bypass; Acute kidney injury; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

A relação do Diabetes Mellitus (DM) com doença arterial coronariana (DAC) e doença renal é sabidamente conhecida, assim como seu papel promotor de aterosclerose<sup>1</sup>. Os pacientes portadores de DM apresentam maior progressão de placa aterosclerótica e maior complexidade angiográfica, caracterizada por doença coronariana difusa e, comumente, multiarterial<sup>2</sup>.

A nefropatia diabética ocorre em 40% dos pacientes com DM, sendo a principal causa de doença renal crônica (DRC)<sup>3</sup>. O aumento da incidência de DM nas últimas décadas<sup>4</sup> é o principal fator associado à elevação do número de pacientes com doença renal terminal. Em 2010 mais de 2,5 milhões de pessoas no mundo estavam recebendo terapia de substituição renal e estimativas predizem que esse número ultrapasse 5 milhões próximo de 2030<sup>5</sup>.

Além de sua associação com DRC, o DM é um fator de risco cardiovascular estimado em aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo e a expectativa é de que afete mais de 640 milhões de pessoas em 2040, dada a progressão em sua prevalência. Hoje essa condição leva a um custo anual de US\$ 1,3 trilhão<sup>6</sup>. Apenas nos Estados Unidos, estima-se que 10% das pessoas apresentem DM, o que gera um custo anual de US\$ 475 bilhões<sup>7</sup>.

Vale ressaltar que DM é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) e essa é a principal causa de morte nos pacientes portadores de DM<sup>7</sup>. O *Emerging Risk Factor Collaboration*, uma metanálise de 102 estudos prospectivos, mostrou que o DM em geral confere um risco duas vezes maior de desfechos cardiovasculares (doença cardíaca

coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico e mortes vasculares), independentemente de outros fatores de risco<sup>8</sup>.

Tal diferença de risco se manteve ao longo das últimas décadas, mesmo com a evolução do tratamento do DM e do melhor controle das demais comorbidades cardiovasculares associadas a essa condição, independentemente do tipo de estratégia utilizada para a revascularização do miocárdio nessa população<sup>2,10</sup>. Entretanto, os diabéticos com DAC multiarterial apresentam menor taxa de evento cardiovascular em cinco anos quando submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)<sup>2,11</sup>. Dessa forma, a cirurgia de revascularização, constitui-se em estratégia terapêutica crucial para os indivíduos portadores de DAC multiarterial e DM com indicação formal de revascularização, por sintomas refratários, anatomia coronariana complexa, presença de área isquêmica extensa ou disfunção ventricular esquerda<sup>12</sup>.

O estudo FREEDOM randomizou pacientes com DM e DAC multiarterial à CRM ou intervenção coronariana percutânea (ICP) e demonstrou superioridade do tratamento cirúrgico nessa população às custas de diminuição de mortalidade por todas as causas e redução do desfecho cardiovascular composto por infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte<sup>13</sup>.

Ainda que se constitua em terapêutica comumente empreendida nesse cenário, a cirurgia de revascularização não é isenta de riscos. Além dos conhecidos riscos de morte, acidente vascular cerebral (AVC) e infecção de sítio cirúrgico, a cirurgia está associada a altas taxas de injúria renal aguda (IRA). Esta é altamente prevalente após CRM e apresenta impacto direto no prognóstico das complicações pós-operatórias, sendo sua incidência estimada em até 30%<sup>14</sup>.

Quando a IRA é grave o bastante para levar à terapia de substituição renal (em aproximadamente 1% dos casos), há um aumento na probabilidade de morte em até oito vezes<sup>14</sup>. IRA no pós-operatório está associada a maior incidência de mortalidade em curto e longo prazo, mesmo nos pacientes com pequena elevação de creatinina<sup>15</sup>, além de maior risco de IAM<sup>16</sup>, insuficiência cardíaca<sup>17</sup> e progressão para doença renal crônica dialítica<sup>18</sup>.

A despeito da evolução da técnica cirúrgica nos últimos anos, com evidente redução das taxas de eventos adversos perioperatórios<sup>19</sup>, a incidência de IRA permanece alta, uma vez que existem poucas terapias específicas direcionadas para a redução na incidência de IRA após CRM.

A maior incidência de IRA após CRM pode ser explicada, em parte, pelo uso de circulação extracorpórea (CEC). De fato, o uso da CEC induz a *status* pró-inflamatório<sup>20</sup> que pode culminar em complicações sistêmicas, tais como choque, alterações neurológicas, pulmonares, bem como na função renal<sup>21</sup>. Estudos direcionados a desenvolver modelos preditores de IRA após CRM apontam que o uso de CEC<sup>22</sup>, bem como sua duração<sup>22-24</sup>, é preditor independente para IRA<sup>23</sup>. Outros fatores como idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença renal prévia, além de síndrome de baixo débito no pós-operatório parecem também estar associados à incidência da mesma<sup>23</sup>.

O estudo *CABG Off or On Pump Revascularization Study* (CORONARY), maior estudo randomizado multicêntrico comparando estratégias cirúrgicas com e sem CEC, evidenciou uma redução de cerca de 13% em IRA (definida por AKIN estágio 1 ou maior) com uso da técnica sem CEC comparada à técnica com CEC (28% *versus* 32,1%; HR:0,87; IC 95%: 0,80-0,96; P = 0,01)<sup>25</sup>.

O uso de terapias como corticoides<sup>26</sup>, ou mesmo estatinas<sup>27</sup> com o objetivo de reduzir IRA após CRM não encontra amparo consensual na literatura. Por outro lado, a N-acetilcisteína em altas doses, comparada com solução salina, foi uma das poucas terapêuticas que se mostrou eficaz na redução de IRA em pacientes com DRC estágios 3 ou 4 submetidos a CRM com e sem CEC. Tal estratégia foi capaz de reduzir de 57,1% para 28,6% ( $P = 0,016$ ) a incidência de IRA. Neste estudo, o uso de CEC foi um preditor importante para desenvolver IRA (RR: 4,55; IC 95%: 1,28-15,15;  $P = 0,02$ )<sup>28</sup>. Mesmo assim, durante muitos anos, o único tratamento aprovado para proteção renal entre diabéticos foram os bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona, que se mostraram efetivos para essa finalidade há mais de 20 anos<sup>29,30</sup>, existindo controvérsia na literatura do real impacto dessa classe de drogas sobre a prevenção da IRA no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio<sup>31,32</sup>.

No entanto, na última década, uma nova classe de antidiabéticos se mostrou efetiva em retardar a progressão da nefropatia diabética, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) que, desde 2015, vêm sendo amplamente utilizados em pacientes diabéticos e, mais recentemente, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e DRC, independentemente da presença de DM tipo 2<sup>33,34</sup>.

O controle da hiperglicemia com os inibidores da SGLT2 nos pacientes com DM tipo 2 ocorre pela diminuição da reabsorção renal de glicose, aumentando, assim, a excreção de glicose urinária. Estudos com inibidores da SGLT2 demonstraram efeito cardiovascular protetor nos pacientes com alto risco cardiovascular e DM tipo 2, traduzido em redução da taxa de mortalidade<sup>35</sup>, hospitalização por insuficiência cardíaca<sup>36</sup> e diminuição da progressão da

doença renal. Vale ressaltar que a redução dos desfechos foi identificada precocemente nos estudos com essa classe de droga, em geral nas primeiras duas a três semanas<sup>37,38</sup>. Parte desse benefício atribui-se à redução de pressão arterial<sup>39</sup>, peso<sup>40</sup> e albuminúria<sup>41</sup>, associada ao medicamento.

Já nos primeiros estudos clínicos com inibidores da SGLT2, análises secundárias e exploratórias sugeriram a possibilidade de se reduzir desfechos renais, mas o baixo risco renal da população incluída nesses estudos gerou incertezas sobre tais achados<sup>35,36,42</sup> e motivou a realização de estudos dirigidos para população de pacientes com DRC, na presença de DM e, posteriormente, independentemente dessa comorbidade.

O primeiro estudo desenhado para uma população de pacientes diabéticos com doença renal a avaliar o uso de iSGLT2 em um desfecho renal foi o estudo CREDENCE com o uso da canagliflozina. Nessa publicação, os pacientes que receberam a droga apresentaram uma redução de 30% do desfecho primário que avaliava morte renal ou cardiovascular, progressão para doença renal terminal ou elevação de 2 x da creatinina sérica<sup>38</sup>. Esse achado motivou estudos com outras drogas dessa classe em pacientes com DRC independentemente do diabetes.

Nos estudos DAPA-CKD com a dapagliflozina e EMPA-KIDNEY com empagliflozina, pacientes com doença renal foram incluídos, independentemente da presença de DM2. Em ambos os estudos, demonstrou-se redução do desfecho primário renal e cardiovascular. No DAPA-CKD, a redução do desfecho primário foi de 44%, enquanto no EMPA-KIDNEY, de 28%. Vale ressaltar que, no DAPA-CKD, houve uma redução de 31% na mortalidade por todas as causas, benefício não demonstrado no EMPA-KIDNEY<sup>34,43</sup>.

Mesmo com achados favoráveis em relação à proteção renal, surgiram algumas preocupações com o uso de iSGLT2, pois a diurese osmótica promovida por essa classe de drogas poderia induzir a desidratação e consequente IRA. Metanálise de 2019<sup>44</sup>, incluindo dados de pacientes portadores de DM dos três maiores estudos com essa classe terapêutica (DECLARE, EMPA REG e CANVAS), apontou uma redução da ordem de 44% na incidência de IRA na população em uso de inibidores da SGLT2 comparada ao grupo controle. A redução da reabsorção de Na<sup>+</sup>, associada à inibição do SGLT2 com consequente redução de atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase no túbulo proximal<sup>45</sup>, parece estar relacionada a maior oxigenação no córtex renal<sup>46</sup>, bem como a maior tolerância aos insultos de isquemia-reperfusão<sup>45</sup>. Cientes do papel fundamental da perfusão como pedra angular na fisiopatologia da IRA, tal mecanismo poderia estar implicado no papel protetor dos iSGLT2 em relação à IRA.

Nessa mesma direção, recente publicação de Kidokoro e colaboradores<sup>47</sup>, estudando alterações hemodinâmicas renais promovidas pelo uso de empagliflozina em ratos diabéticos, demonstrou vasoconstrição arteriolar aferente adenosina-dependente com redução de hiperfiltração dentro de poucas horas após administração da droga. Tais achados auxiliam na elucidação dos mecanismos pelos quais essa classe medicamentosa promove nefroproteção nos estudos clínicos. Ainda que os mecanismos exatos que justifiquem o impacto clínico dos inibidores da SGLT2 não sejam conhecidos, seu uso tem sido recomendado para o tratamento de diabéticos com alto risco cardiovascular<sup>48</sup>. Apesar disso, não há na literatura estudo direcionado para o potencial benefício dessa classe na prevenção de IRA após CRM.

## 2 OBJETIVOS

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da empagliflozina na prevenção de IRA em pacientes com DM tipo 2 portadores de DAC multiarterial submetidos a CRM com CEC.

### 2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o impacto da terapia com uso de empagliflozina na ocorrência de IRA definida pelos critérios AKIN, RIFLE ou KDIGO nos sete primeiros dias de pós-operatório de CRM com CEC de pacientes portadores de DM tipo 2 e DAC;
- Avaliar o impacto da terapia com uso de empagliflozina na variação da creatinina no pós-operatório de CRM com uso de CEC em pacientes com DM tipo 2 e DAC multiarterial;
- Comparar a estratégia terapêutica utilizando empagliflozina com a terapia convencional em relação a desfechos clínicos de segurança e eficácia no contexto intra-hospitalar de pacientes com DM tipo 2 e DAC multiarterial.

## 3 MÉTODOS

---

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Desenho do estudo

Estudo de iniciativa do investigador, unicêntrico, prospectivo, aberto, pragmático, intervencionista, controlado e randomizado para avaliação de IRA pós-operatória mensurada por alteração de marcadores laboratoriais após uso de empagliflozina no pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. O estudo está registrado na plataforma clinicaltrials.gov (NCT04523064) com o acrônimo de POST-CABGDM: *Empagliflozin for Prevention of Acute Kidney Injury in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Extracorporeal On-pump CABG*.

### 3.2 Seleção da população de estudo

Pacientes do Núcleo de Doença Coronária do InCor HCFMUSP portadores de DM do tipo 2 e DAC multiarterial com indicação de CRM com CEC foram selecionados para randomização.

### 3.3 Critérios de inclusão

- Indivíduos de ambos os sexos maiores de 18 anos;
- Diabetes Mellitus tipo 2;

- DAC multiarterial documentada por cinecoronariografia com indicação de CRM com CEC.

### 3.4 Critérios de exclusão

- TFG < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou terapia dialítica;
- Incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- Contraindicação a CRM com CEC;
- Uso de iSGLT2 nos últimos três meses;
- Necessidade de CRM de urgência ou emergência;
- Doença terminal ou incapacitante com redução da expectativa de vida;
- Gestação em curso.

### 3.5 Intervenções terapêuticas

Após assinatura do TCLE e confirmação da elegibilidade, considerando os critérios de inclusão e exclusão, os indivíduos foram randomizados para um dos dois grupos terapêuticos. No Grupo 1, os pacientes receberam terapia para diabetes, incluindo empagliflozina, podendo-se agregar outras classes terapêuticas de antidiabéticos orais ou insulina, almejando-se HbA1C < 8,0%. No Grupo 2, os pacientes randomizados receberam terapia convencional com uso

de antidiabéticos orais (à exceção de inibidores de SGLT2) e insulina, almejando-se o mesmo alvo de HbA1C.

Após randomização, o tempo de tratamento planejado em cada um dos grupos foi de pelo menos três meses, evitando-se períodos maiores de seis meses até a realização de procedimento cirúrgico. Com seis semanas da randomização, era marcado retorno após coleta de hemoglobina glicada e glicemia de jejum com objetivo de ajustar o tratamento do DM e eventual compensação de outros fatores de risco. Outras consultas poderiam ser agendadas de acordo com necessidade clínica ou demanda dos pacientes. Se os pacientes estivessem em condições clínicas, a cirurgia seria realizada com 90 dias da randomização. A empagliflozina era suspensa três dias antes da cirurgia, conforme orientações vigentes na época do desenho do estudo e que ainda permanecem nos dias de hoje<sup>49</sup>.

Em virtude da pandemia de covid-19, houve atrasos no agendamento das cirurgias no ano de 2021, seja por indisponibilidade do procedimento ou pelo fato de alguns pacientes terem contraído a doença alguns dias antes da data planejada para sua cirurgia.

A randomização foi feita através de *software* específico da plataforma REDcap. Para a randomização ser homogênea em grupos de relevância, criaram-se dois estratos específicos de randomização baseados na idade, tendo como corte 65 anos e taxa de filtração glomerular, tendo como corte TFG de 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

### 3.6 Tratamento da DAC

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento medicamentoso otimizado (TMO) com uso de antiagregantes plaquetários, anti-hipertensivos e hipolipemiantes necessários para obtenção de valores adequados de pressão, controle lipídico e glicemia, de acordo com as diretrizes e protocolos internacionais. O arsenal terapêutico foi composto pelas classes terapêuticas dos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. O objetivo da terapia foi a obtenção de alívio sintomático da angina, controle de fatores de risco 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, foi planejado e encorajado o uso da artéria torácica interna esquerda (mamária) como enxerto preferencial para a artéria descendente anterior, além de uma revascularização anatômica completa. Fez-se uso de CEC, seguindo protocolo institucional com parada hipotérmica e cardioplegia sanguínea, em ambos os grupos.

### 3.7 Definições

#### 3.7.1 *Diabetes Mellitus tipo 2*

O diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 foi feito conforme as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA), de 2019, quando o estudo foi desenhado<sup>50</sup>, conforme descrito no Quadro 1 a seguir. Os pacientes que já se apresentavam com diagnóstico de DM 2 e estavam em vigência de terapia específica eram considerados portadores de DM 2.

#### **Quadro 1** - Critérios diagnósticos para o Diabetes

- |  |
|--|
| 1. HbA1C maior ou igual a 6,5%. O exame deve ser realizado utilizando o método NGSP.<br>ou   |
| 2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L). 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 à 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.

#### 3.7.2 *Doença Arterial Coronariana*

O diagnóstico de doença coronariana foi baseado em exames angiográficos (estenose de vaso epicárdico  $\geq 50\%$  associado a angina clássica ou teste não invasivo para isquemia miocárdica positivo)<sup>51</sup>.

### 3.7.3 Injúria Renal Aguda

Para o diagnóstico de IRA, foram utilizados os critérios *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage* (RIFLE) e *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), bem como a definição de IRA proposta pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Acute Kidney Injury Work Group*<sup>52</sup>, conforme o Quadro 2.

**Quadro 2** - Critérios diagnósticos para IRA

Classificação	Definição de IRA	Estágio	Creatinina sérica para estágios de IRA	Diurese
RIFLE	Aumento da SCr $\geq$ 50% em 7 dias	R	$\geq$ 1,5 vez o basal ou redução da TFG > 25%	< 0,5 mL/kg/h por 6 horas
		I	$\geq$ 2 vezes o basal ou redução da TFG > 50%	< 0,5 mL/kg/h por > 12 horas
		F	$\geq$ 3 vezes basal ou redução de 75% da TFG ou SCr $\geq$ 4,0mg/dL com elevação $\geq$ 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
		L	Perda de função por 4 semanas.	
		E	Necessidade de diálise	
AKIN	Aumento da SCr $\geq$ 0,3mg/dL ou $\geq$ 50% em 48 h	1	$\geq$ 1,5 vez o valor basal ou $\geq$ 0,3mg/dL do valor basal.	< 0,5 mL/kg/h por 6 horas
		2	$\geq$ 2 vezes o valor basal	< 0,5 mL/kg/h por > 12 horas
		3	$\geq$ 3 vezes o valor basal ou SCr $\geq$ 4,0 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL ou TSR	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
KDIGO	Aumento da SCr $\geq$ 0,3mg/dL em 48h ou $\geq$ 50% em 7 dias.	1	$\geq$ 1,5 vezes o valor basal	
		2	$\geq$ 2 vezes o valor basal	
		3	$\geq$ 3 vezes o valor basal ou TSR	

SCr: Creatinina sérica; R: risk (risco); I: Injury (injúria); F: failure (falência); L: loss (perda); E: end stage renal disease (doença renal em estágio final). TFG: taxa de filtração glomerular; TSR: terapia de substituição renal

### 3.7.4 Infarto agudo do miocárdio associado a CRM (IAM tipo 5)

Para IAM tipo 5 utilizamos os critérios da quarta definição universal de infarto, onde este é arbitrariamente definido pela elevação da troponina dez vezes acima do percentil 99 em pacientes com valores basais normais de troponina. Além da alteração laboratorial deve haver adição de pelo menos uma das alterações seguintes: Desenvolvimento de onda Q patológica no eletrocardiograma; documentação angiográfica de nova oclusão de enxerto ou nova oclusão em leito nativo; documentação de nova perda de viabilidade

miocárdia ou nova alteração segmentar em exame de imagem tendo padrão consistente de isquemia<sup>53</sup>.

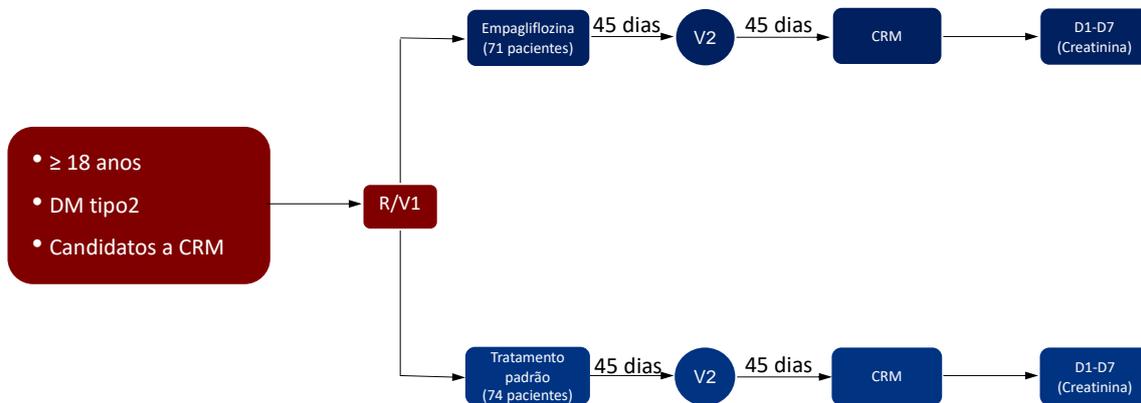
### 3.7.5 Coleta de Marcadores

Foram coletados exames laboratoriais quando da inclusão na fila cirúrgica, na consulta de seis semanas, na internação para a cirurgia e no pós-operatório em intervalos pré-especificados de 6 horas do pós-operatório imediato, assim como nos primeiros sete dias de pós-operatório ou até alta, o que ocorresse primeiro (Figura 1). Exames adicionais foram coletados de acordo com necessidade clínica. A lista com os exames laboratoriais incluídos para análise consta a seguir.

#### Exames Laboratoriais

- a. Troponina ultrasensível.
- b. Proteína C reativa (PCR) sérica.
- c. Glicemia.
- d. Hemoglobina glicada.
- e. Colesterol total e frações.
- f. Hemograma.
- g. Ureia.
- h. Creatinina.

**Figura 1 - Desenho do estudo**



### 3.8 Desfecho primário

O desfecho primário considerado foi a ocorrência de IRA por quaisquer dos critérios considerados (RIFLE, AKIN ou KDIGO) nos primeiros sete dias de Pós-Operatório (PO) da CRM com CEC.

### 3.9 Desfechos secundários, exploratórios e de segurança

Como desfecho secundário consideramos a ocorrência de FA e IAM tipo 5. Os desfechos exploratórios em 30 dias incluíam mortalidade por todas as causas, AVC, estágio da DRC conforme classificação do KDIGO, bem como dias livres de UTI e internação hospitalar. Além disso, consideramos como desfechos exploratórios a curva de creatinina em pontos pré-especificados (randomização, na consulta de seis semanas, na internação para o procedimento, pós-operatório imediato, assim como nos primeiros sete dias de internação ou até a alta) e o

delta da creatinina, que por definição foi considerado o maior valor de Cr durante os primeiros sete dias de pós-operatório subtraído do valor de pré-operatório.

Foram considerados desfechos de segurança em 30 dias após a CRM a ocorrência de infecção pulmonar, geniturinária ou de sítio cirúrgico, necessidade de insulina EV, readmissão em UTI e cetoacidose.

### 3.10 Cálculo Amostral

Trata-se de estudo pioneiro avaliando o impacto dessa classe de antidiabéticos orais no cenário do perioperatório de CRM, não havendo, portanto, modelo semelhante na literatura para cálculo amostral.

O CABG *Off or On Pump Revascularization Study* (CORONARY)<sup>24</sup>, estudo contemporâneo comparando duas técnicas cirúrgicas em seguimentos de curto e longo prazo, apresentou taxas de IRA por AKIN (estágio 1 ou mais) ou RIFLE (risco, injúria ou falência) no grupo com uso de CEC de 32,1% e 29,5% respectivamente.

Pelo menos dois estudos recentes, avaliando prevenção de desfechos renais em longo prazo promovida por iSGLT-2: CREDENCE<sup>37</sup> e EMPA-REG OUTCOME<sup>34</sup>, observaram redução da progressão da doença renal com uso dessa classe de drogas da ordem de 30%-45%.

Estimamos que 144 pacientes seriam necessários para documentar uma redução presumida de cerca de 50% do nosso desfecho primário com uso da intervenção, com poder de 75% e alfa de 5%, assumindo-se uma incidência de IRA em nosso meio de cerca de 40% com base nos dados de CRM com CEC em 2018 no InCor.

### 3.11 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 Mann-Whitney. A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

Variações nos valores de creatinina sérica durante o seguimento clínico foram analisadas utilizando um modelo misto para medidas repetidas, ajustado para valores basais. Análises de regressão logística para estabelecimento do risco para ocorrência de eventos entre os grupos foram realizadas de forma não ajustada. Além disso, uma pesquisa de preditores independentes para ocorrência do desfecho primário foi realizada após análises uni e multivariadas. Variáveis candidatas incluíam variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem. Variáveis com  $P < 0,30$  no modelo univariado foram incluídas no modelo multivariado e, após metodologia de *backward stepwise*, com critério de retenção de  $P < 0,05$ , permaneceriam no modelo as variáveis independentes.

Na análise estatística, utilizaram-se os *softwares* SPSS versão 21.0 e R versão 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing). Para a construção das figuras, utilizaram-se os *softwares* *Graphpad Prism* 8 e R versão 4.2.1. Todos os testes foram bicaudados e realizados com nível de significância de 5%.

Foram realizadas quatro análises post-hoc para avaliar o efeito da empagliflozina nos resultados exploratórios centrados no paciente: 1) mortalidade em 30 dias, definida como morte por todas as causas dentro de 30 dias após a cirurgia; 2) ocorrência de acidente vascular cerebral nos 30 dias após a cirurgia; 3) dias livres de UTI; e 4) dias livres de hospitalização.

Os dias livres de UTI e de hospitalização foram definidos como o número de dias corridos fora da UTI e do hospital, respectivamente, nos primeiros 30 dias após a cirurgia. Os pacientes que morreram dentro de 30 dias receberam a pior pontuação possível (0, em uma escala ordinal de 0 a 30, com valores mais altos indicando resultados mais positivos), com comparações entre grupos realizadas usando o teste de soma de postos de Wilcoxon e diferenças medianas absolutas calculado pelo método de Hodges-Lehmann.

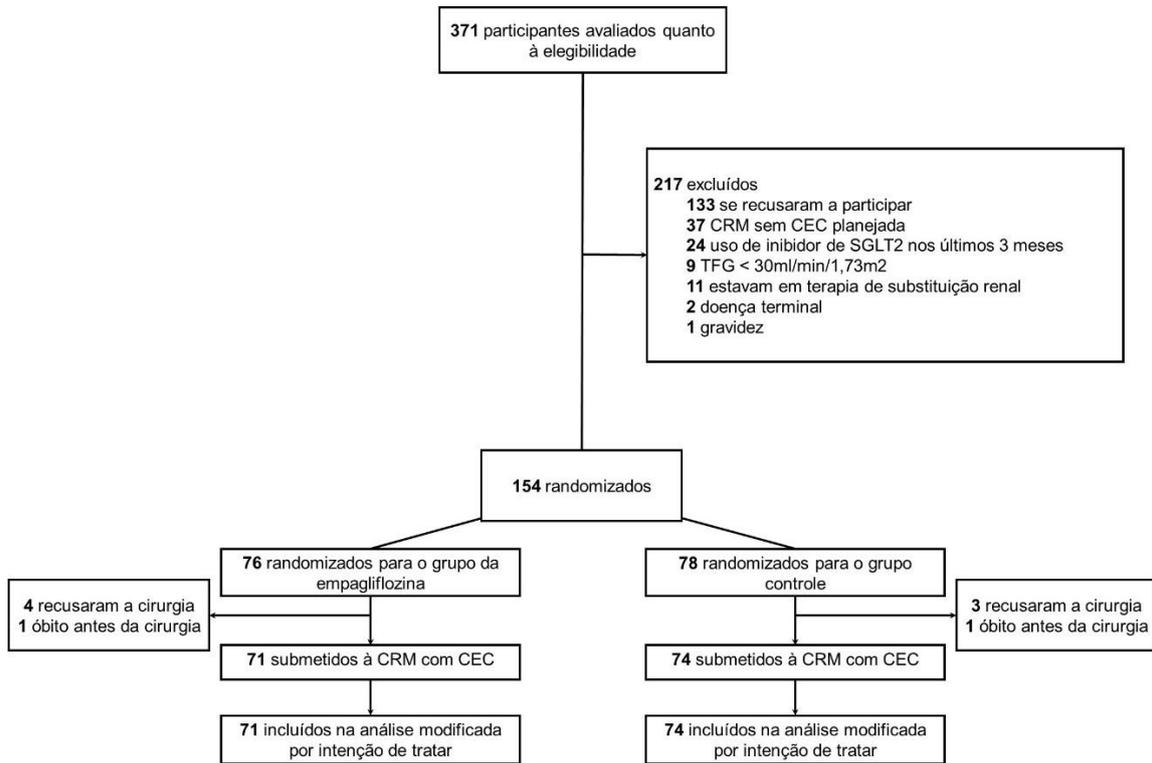
Um valor P bilateral inferior a 0,05 foi considerado para indicar significância estatística. Nenhum ajuste foi realizado para comparações múltiplas e, portanto, a interpretação dos valores de P e intervalos de confiança de 95% para todos os desfechos secundários e análises post-hoc não devem ser usadas para inferir efeitos definitivos do tratamento. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R versão 4.2.1 ou superior (R Foundation for Statistical Computing).

## 4 RESULTADOS

---

## 4 RESULTADOS

Entre setembro de 2020 e outubro de 2023, foram avaliados 371 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com indicação de CRM, dos quais 154 realmente foram incluídos e randomizados. Destes, nove não realizaram a cirurgia: um faleceu de covid-19 antes que fosse operado, um faleceu de IAM antes que fosse operado e sete pacientes recusaram a cirurgia no momento da convocação. Os 145 pacientes randomizados e submetidos a CRM foram seguidos até o término do estudo com todos os procedimentos realizados conforme o protocolo desenhado sem que houvesse perda de seguimento. As análises dos desfechos foram realizadas por análise modificada de intenção de tratar (Figura 2). Em nove pacientes (cinco no grupo empagliflozina e quatro no grupo controle), a CRM foi realizada sem CEC, devido a decisões técnicas do intraoperatório. A Figura 2 demonstra o gráfico do fluxo de inclusão dos pacientes.

**Figura 2 - Fluxo de inclusão dos pacientes**

#### 4.1 Características clínicas, laboratoriais e medicamentos em uso

Foram randomizados e operados 71 pacientes do grupo empagliflozina e 74 pacientes do grupo controle. Ambos os grupos apresentavam características clínicas e semelhantes bem balanceadas no momento da randomização, sem que houvesse diferença estatística entre eles.

A média de idade foi de aproximadamente 61,8 anos com  $P = 0,74$  entre os grupos. Entre os participantes, 137 (94,5%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 74 (51%) já haviam apresentado infarto agudo do miocárdio prévio. A adesão ao tratamento medicamentoso para doença arterial coronariana foi alta com 137 (94,5%), 139 (95,9%) e 127 (87,6%) pacientes recebendo

aspirina, estatina de alta potência ou inibidores do sistema renina angiotensina respectivamente.

A média da FEVE foi de 57% (IQR: 50-60) no grupo empagliflozina e 58 (IQR: 52-62) no grupo controle. A HbA1c antes da randomização foi de 7,48% no grupo empagliflozina e 7,73% no grupo controle ( $P = 0,32$ ). Vale ressaltar que não houve diferença entre as HbA1c dos grupos antes da cirurgia, sendo 6,50 no grupo empagliflozina e 6,84 no grupo controle ( $P = 0,14$ ).

A empagliflozina foi administrada para todos os participantes randomizados para intervenção submetidos a CRM até 72 horas antes da cirurgia, exceto para um paciente (1,4%) para o qual a medicação foi descontinuada por suposta reação alérgica em pele, atribuída ao tratamento. Nenhum paciente no grupo controle recebeu qualquer iSGLT2 antes do procedimento.

**Tabela 1** - Características basais, angiográficas e do procedimento

(continua)

Característica	Empagliflozina (N = 71)	Controle (N = 74)
Idade, média (DP), anos	62,1 (7,9)	61,8 (8,5)
Mulheres no nascimento, No. (%)	20 (28,2)	28 (37,9)
Etnia, No. (%)		
Negro	5 (7,0)	8 (10,8)
Multirracial	10 (14,1)	5 (6,8)
Branco	56 (78,9)	61 (82,4)
Comorbidades, No. (%)		
Hipertensão	67 (94,3)	70 (94,5)
Diabetes Mellitus		
Duração > 10 anos	42 (59,1)	42 (56,7)
Insulinodependente	28 (39,4)	27 (36,4)
Infarto agudo do miocárdio	34 (47,8)	40 (54,0)
Acidente vascular cerebral	5 (7,0)	6 (8)

**Tabela 1 - Características basais, angiográficas e do procedimento****(continuação)**

<b>Característica</b>	<b>Empagliflozina (N = 71)</b>	<b>Controle (N = 74)</b>
Insuficiência cardíaca	30 (42,2)	31 (41,9)
Doença arterial periférica	7 (9,8)	9 (12,1)
Tabagismo, No. (%)	37 (52,1)	41 (55,4)
Medicações em uso, No. (%)		
Aspirina	67 (94,4)	70 (94,5)
Clopidogrel	15 (21,1)	15 (20,2)
Estatina de alta potência	70 (98,5)	69 (93,2)
IECA ou BRA	59 (83,1)	68 (91,9)
Betabloqueadores	67 (94,3)	68 (91,8)
Metformina	62 (87,3)	66 (89,1)
Nível sérico de creatinina, mediana (IQR), mg/dL	1,01 (0,8 – 1,1)	1,04 (0,8 – 1,1)
Fração de ejeção ventrículo esquerdo, mediana (IQR), %	57 (50 - 60)	58 (52 - 62)
≤ 50%, No. (%)	24 (33,8)	18 (24,3)
HbA1c, mediana(IQR), %		
Inclusão	7,5 (6,4 – 8,5)	7,7 (6,5 – 8,4)
Antes da cirurgia	6,5 (6,0 – 7,0)	6,8 (6,1 – 7,3)
Hemoglobina, mediana (IQR), g/dL		
Inclusão	14,0 (13,0 – 14,8)	13,8 (12,7 – 15,1)
Antes da cirurgia	14,3 (13,4 – 15,1)	13,6 (12,5- 14,8)
LDL colesterol, mediana (IQR), mg/dL	85 (63 - 106)	83 (61-101)
HDL colesterol, mediana (IQR), mg/dL	41 (33 - 47)	40 (33 - 46)
EuroSCORE II, mediana (IQR), %	0,94 (0,71 – 1,56)	1,06 (0,77 – 1,51)
<b>Características angiográficas e do procedimento</b>		
Triarterial, No. (%)	63 (88,7)	64 (86,5)
Tempo para cirurgia, mediana (IQR), dias	91 (82 - 104)	89 (82 - 104)
CEC duração, mediana (IQR), min	90 (73 - 105)	92 (79 - 108)
Número de enxertos, No. (%)		
Dois	13 (18,3)	17 (22,9)
Três	35 (49,2)	36 (48,6)
≥ Quatro	23 (32,3)	21 (28,3)

**(conclusão)**

DP (desvio padrão)

IQR (intervalo interquartil)

## 4.2 Características angiográficas, cirúrgicas e tempo de CEC

Um total de 127 (87,6%) participantes apresentava doença coronária triarterial e 115 (79,3%) receberam três ou mais enxertos na cirurgia. O procedimento cirúrgico ocorreu em um tempo mediano de 91 dias após a randomização (IQR: 82 - 104) no grupo empagliflozina e 89 dias (IQR: 82 - 104) no grupo controle. O tempo de CEC foi de aproximadamente 87 minutos em ambos os grupos ( $P = 0,92$ ). Os dados relativos às características angiográficas e cirúrgicas estão dispostos na Tabela 1.

## 4.3 Desfecho primário e secundário

Nos primeiros sete dias após a cirurgia, ocorreu IRA (pelos critérios de RIFLE, AKIN ou KDIGO) em 16 (22,5%) pacientes no grupo empagliflozina e em 29 (39,1%) pacientes no grupo controle [razão de chances (OR): 0,45; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,21-0,93;  $P = 0,03$ ]. A análise da taxa de IRA por cada critério isolado não demonstrou diferença estatisticamente significativa pelo critério de RIFLE, embora o grupo empagliflozina tenha tido taxa de 22,5% pelos critérios de AKIN e pelo critério de KDIGO, enquanto o grupo controle apresentou taxa de 39,1% de IRA por cada um desses critérios ( $P = 0,03$  e  $P = 0,03$  respectivamente).

Entre os critérios de gravidade de IRA, apenas um caso no grupo controle desenvolveu IRA estágio 3, sendo IRA estágio 1 (13 pacientes no grupo empagliflozina e 24 pacientes no grupo controle) o critério mais frequente.

A curva das médias de creatinina nos primeiros sete dias após a cirurgia está demonstrada na Figura 5. Após a randomização, houve um discreto aumento nos valores de creatinina sérica no grupo empagliflozina comparado com o grupo controle. Mas em todo o pós-operatório, os valores de creatinina no grupo empagliflozina foram numericamente inferiores aos do grupo controle, embora não tenha ocorrido diferença estatisticamente significativa.

Em 30 dias após CRM, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao desfecho secundário de fibrilação atrial (OR: 1,17; IC95%: 0,46-2,69;  $P = 0,73$ ) ou infarto agudo do miocárdio tipo 5 (OR: 0,34; IC95%: 0,01 – 4,36;  $P = 0,62$ ).

Ambos os grupos apresentaram taxas semelhantes de desfechos de segurança sem que houvesse qualquer diferença significativa. A taxa de infecção pulmonar foi de 8,4% no grupo empagliflozina e 5,4% no grupo controle com  $P = 0,46$ ; apenas 4% dos pacientes de cada grupo apresentaram ITU, complicação que pode se relacionar eventualmente com uso de iSGLT2. A taxa de infecção de ferida operatória foi de 14,4% e 16,6% nos grupos empagliflozina e controle respectivamente ( $P = 0,72$ ); a taxa de reinternação em UTI foi de 2,8% no grupo empagliflozina e 6,7% no grupo controle ( $P = 0,26$ ).

A mortalidade nos primeiros 30 dias foi semelhante nos dois grupos, sendo que apenas um paciente faleceu antes da alta hospitalar e outros dois pacientes faleceram após a alta nos primeiros 30 dias. Essas mortes ocorreram no grupo controle. Não foram registradas mortes em 30 dias no grupo empagliflozina.

Os resultados para o desfecho exploratório de dias livres de UTI 30 dias após a cirurgia foram semelhantes em ambos os grupos: mediana de 27 dias (IQR: 26 - 28) no grupo empagliflozina e 28 (IQR: 26 - 28) no grupo controle

(diferença absoluta zero dias, IC 95% 0 a 0;  $P = 0,87$ ). A mediana de dias livres de hospitalização no dia 30 foi maior no grupo empagliflozina (mediana de 22 dias, IQR: 17,5 - 22) comparado com o grupo controle (21 dias, IQR: 0 - 29) com diferença absoluta de um dia, IC 95%: 0 a 2;  $P = 0,04$ ]. Isso significa que o grupo controle teve um dia a mais de hospitalização comparado com o grupo empagliflozina. O desfecho primário e os desfechos secundários e exploratórios estão demonstrados na Tabela 2.

Tendo em vista que nove pacientes tiveram as cirurgias realizadas sem CEC por questões técnicas, decididas pelo cirurgião no intraoperatório, realizamos uma análise do desfecho primário de acordo com o protocolo, apenas com pacientes que foram randomizados e tiveram suas cirurgias realizadas com CEC. Nos primeiros sete dias após a cirurgia, ocorreu IRA (pelos critérios de RIFLE, AKIN ou KDIGO) em 14 (21,2%) pacientes no grupo empagliflozina e em 29 (41,4%) pacientes no grupo controle (OR: 0,38; IC 95%: 0,21-0,93;  $P = 0,0125$ ]. O desfecho primário realizado por análise de sensibilidade por protocolo está descrito na Tabela 3.

#### **4.4 Desfechos de segurança**

O uso de empagliflozina antes da cirurgia não resultou em aumento estatisticamente significativo em eventos adversos comparado com o grupo controle. No entanto, o uso de insulina endovenoso em bomba de infusão foi mais frequente no grupo empagliflozina, 49 pacientes (70%), comparado com o grupo controle, 42 pacientes (57,5%) ( $P = 0,12$ ). Um total de 22 pacientes apresentou infecção de ferida operatória, sendo dez (14,1%) no grupo

empagliflozina e 12 (16,2%) no grupo controle ( $P = 0,72$ ). Foram observados poucos casos de infecção do trato geniturinário, três casos no grupo empagliflozina (4,2%) e três casos no grupo controle (4,1%). Não foram observados casos de cetoacidose. Os desfechos de segurança estão demonstrados na Tabela 4.

**Tabela 2** - Desfecho primário, secundário e exploratório

Desfecho	Empagliflozina (n = 71)	Controle (n = 74)	Média de efeito	P
<b>Desfecho primário em 7 dias</b>			Razão de chances (IC95%)	
Injúria renal aguda, No. (%)	16 (22,5)	29 (39,1)	0,45 (0,22 – 0,93)	0,03
AKIN	16 (22,5)	29 (39,1)		
KDIGO	16 (22,5)	29 (39,1)		
RIFLE	9 (12,7)	13 (17,6)	0,68 (0,24 -1,87)	0,49
<b>Desfecho secundário em 30 dias</b>			Razão de chances (IC95%)	
Fibrilação atrial, No. (%)	11 (15,4)	10 (13,5)	1,17 (0,46 – 2,96)	0,73
Infarto tipo 5, No. (%)	1 (1,4)	3 (4,1)	0,34 (0,01 – 4,36)	0,62
<b>Desfecho exploratório em 30 dias</b>			Razão de chances (IC95%)	
Mortalidade por todas as causas, No. (%)	0 (0)	3 (4,0)	--	0,25
Acidente vascular cerebral, No. (%)	1 (1,4)	2 (2,7)	0,51	1,00
KDIGO AKI estágio, No. (%)				
Estágio 1	13 (18,3)	24 (32,4)	0,47 (0,21 – 1,0)	0,08
Estágio 2	3 (4,2)	4 (5,4)	0,77 (0,15 – 3,6)	1,00
Estágio 3	0 (0)	1 (1,4)	--	1,00
Dias livres, média (IQR) <sup>a</sup>			Diferença absoluta, dias (IC95%) <sup>b</sup>	
UTI	27 (26 - 28)	28 (26 - 28)	0 (0 - 0)	0,87
Hospital	22 (17,5 - 22)	21 (9 - 22)	1 (0 - 2)	0,04

Abreviação: AKIN, Acute Kidney Injury Network; IC, intervalo de confiança; UTI, unidade de terapia intensiva; IQR, intervalo interquartil; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RIFLE, risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease.

<sup>a</sup>Dias livres foi definido como número de dias vivo e livre de cada componente

<sup>b</sup>Diferença absoluta (empagliflozina menos controle) derivado de Hodges-Lehmann estimado, que representa a mediana de todas as comparações pareadas entre os grupos de ensaio. Valores mais altos indicam um resultado mais favorável

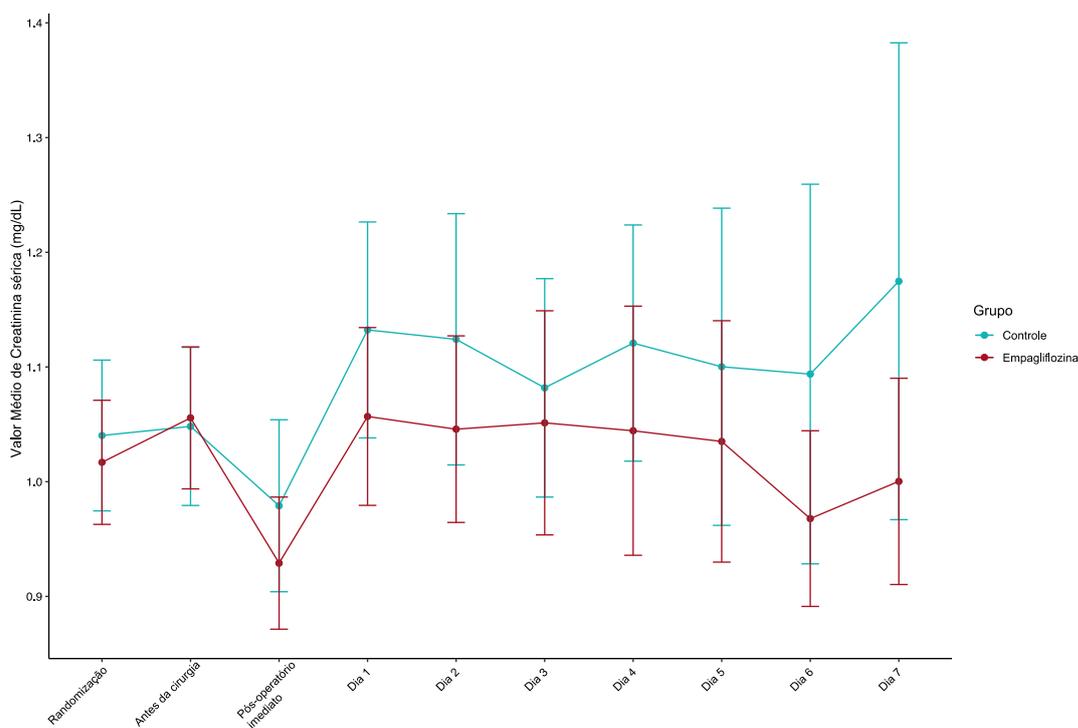
95% - Os intervalos de confiança não foram ajustados para comparações múltiplas e não devem ser usados para inferir efeitos definitivos do tratamento.

**Tabela 3** - Análise de sensibilidade por protocolo

Desfecho	Empagliflozina (n = 66)	Controle (n = 70)	Razão de chances (IC95%)	Valor de P
<i>Desfecho primário em 7 dias</i>				
Injúria Renal Aguda, No. (%)	14 (21,2)	29 (41,4)	0,38 (0,21 to 0,93)	0,0125
AKIN	14 (21,2)	29 (41,4)		
KDIGO	14 (21,2)	29 (41,4)		
RIFLE	8 (12,1)	13 (18,6)		

**Tabela 4** - Desfechos de segurança

Desfechos de segurança 30 dias após CRM, No. (%)	Empagliflozina (n = 71)	Controle (n = 74)	Valor de P
Necessidade de insulina endovenosa contínua	49 (69,0)	42 (56,8)	0,12
Infecção de ferida operatória	10 (14,1)	12 (16,2)	0,48
Pneumonia hospitalar adquirida	6 (8,5)	4 (5,4)	0,46
Readmissão em UTI	2 (2,8)	5 (6,8)	0,50
Infecção geniturinária	3 (4,2)	3 (4,1)	0,98
Cetoacidose	0 (0)	0 (0)	--

**Figura 3** - Curva de Cr nos períodos pré-especificados em ambos os grupos

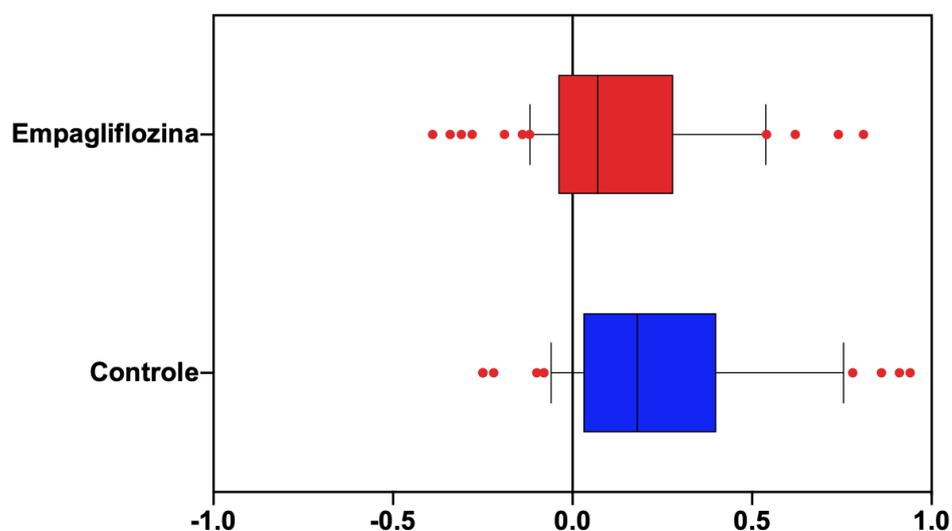
#### 4.5 Variação da Cr ao longo do seguimento

Os pacientes apresentavam valores semelhantes de Cr na inclusão e antes da cirurgia ( $P = 0,84$  e  $P = 0,65$  respectivamente). Apesar de valores numéricos mais baixos de Cr no grupo empagliflozina comparados ao grupo controle, não se observou diferença significativa no pós-operatório como demonstrado na Figura 3. Os valores de interesse de Cr do estudo estão destacados na Tabela 5 e a curva de creatinina, na Figura 3.

**Tabela 5** - Valores de creatinina (Cr) (mg/dL) nos períodos pré-especificados em ambos os grupos

	iSGLT-2 (N = 71)	Controle (N = 74)	Valor de P
Cr inclusão	1,01	1,04	0,84
Cr pré-operatória	1,05	1,04	0,65
Cr poi	0,92	0,97	0,57
Cr Pico	1,21	1,34	0,28

**Figura 4** - Variação de Cr pico e Cr pré-operatória em ambos os grupos



Considerando-se o delta de creatinina entre os grupos (Cr pico – Cr pré-operatória), observamos que esse valor mediano foi de 0,18 (IQR: 0,03 - 0,4) no grupo controle e 0,07 (IQR: -0,04 - 0,28) no grupo empagliflozina (P = 0,018). Os dados do delta de creatinina em ambos os grupos estão apresentados na Figura 4.

#### 4.6 Análise univariada e multivariada para ocorrência do desfecho primário

Na análise univariada isoladamente nenhum fator considerado se associou com a ocorrência de IRA, exceto pela randomização para o grupo controle. Utilizando-se a metodologia de *backward stepwise*, observamos no modelo multivariado que apenas o uso de empagliflozina se associou de forma independente a menor chance de IRA como visto na Tabela 5.

**Tabela 6** - Análise univariada e multivariada para ocorrência do desfecho primário

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR IC:95%	Valor de P	OR IC:95%	Valor de P
Idade	1,03 (0,98-1,08)	0,21		
Dm > 10 anos	1,68 (0,72-3,89)	0,22	2,05 (0,96-4,38)	0,063
Tabagismo	0,96 (0,43-2,10)	0,92		
Nefropatia diabética	3,74 (0,25-56,1)	0,33		
HbA1c	1,26 (0,95-1,67)	0,10		
FEVE	0,98 (0,94-1,02)	0,43		
Randomização	0,42 (0,17-1,18)	0,029	0,43 (0,20-0,90)	0,027

## 5 DISCUSSÃO

---

## 5 DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico pragmático, unicêntrico, randomizado e aberto, o uso de empagliflozina antes da cirurgia em pacientes com DM2 submetidos a revascularização do miocárdio com CEC resultou em uma incidência significativamente menor de injúria renal aguda em comparação ao tratamento padrão. O uso pré-operatório da empagliflozina, com interrupção de 72 horas antes da cirurgia, não levou a um aumento estatisticamente significativo de infecções (pneumonia, infecção do trato geniturinário, infecção da ferida esternal) ou necessidade de readmissão na UTI.

Durante o estudo, não foram observados casos de cetoacidose diabética. Embora o uso de empagliflozina tenha sido associado a um aumento de um dia fora do hospital, não foram observados efeitos significativos em mortalidade por todas as causas, ou nos desfechos secundários nem no número de dias que os pacientes permaneceram fora da UTI. Não foram observados efeitos nefroprotetores da empagliflozina para IRA mais grave (estágio 2 ou superior).

Vários fatores estão associados à ocorrência de IRA após revascularização do miocárdio com CEC, incluindo hipoperfusão, ativação simpática excessiva, lesão de isquemia-reperfusão, estresse oxidativo e inflamação<sup>54</sup>. O conhecimento atual sugere que os inibidores do SGLT2 modulam diversos processos biológicos que podem conferir proteção renal nesse contexto, como melhora da oxigenação renal, redução da atividade nervosa simpática renal, diminuição do estresse celular e supressão de vias pró-inflamatórias<sup>55,56</sup>.

Dada a íntima relação entre patogênese e mecanismos de proteção, é um desafio afirmar quais os mecanismos exatos na promoção dos efeitos nefroprotetores observados em nosso estudo. No entanto, não parecem estar relacionados à melhora do controle glicêmico, uma vez que os níveis pré-operatórios de HbA1c foram semelhantes entre os grupos e a necessidade de insulina intravenosa contínua foi numericamente maior no grupo empagliflozina. Da mesma forma, os mecanismos subjacentes aos benefícios cardiovasculares e renais observados em grandes ensaios clínicos de inibidores da SGLT2 ainda precisam ser determinados, mas também são independentes do controle da glicemia.

É importante ressaltar que, como a empagliflozina foi descontinuada 72 horas antes da cirurgia (correspondendo a aproximadamente seis meias-vidas do medicamento), parece haver proteção adicional contra lesões renais, uma vez que não era esperada nenhuma atividade significativa do medicamento quando a cirurgia foi iniciada. Optamos por interromper a empagliflozina antes da cirurgia, pois a interrupção pré-operatória dos inibidores do SGLT2 foi recomendada durante o desenho do estudo e ainda é endossada pelos Padrões de Cuidados da Associação Americana de Diabetes<sup>49</sup>. Foi apenas após o início deste estudo que surgiram evidências sólidas suportando o uso dessa classe de drogas no contexto agudo de insuficiência cardíaca<sup>57</sup>, covid-19<sup>58</sup> e disfunção orgânica aguda em paciente no ambiente de UTI<sup>59</sup>.

Nossos achados são consistentes com estudos anteriores envolvendo essa classe de medicamentos. Em uma metanálise de grandes ensaios clínicos randomizados (cada um com mais de mil participantes), que combinou dados de 90.413 pacientes com diabetes de alto risco cardiovascular, doença renal crônica

ou insuficiência cardíaca (com e sem diabetes), o uso de iSGLT2 reduziu a incidência de IRA em 23% em comparação ao placebo (risco relativo 0,77; IC 95% 0,70 a 0,84)<sup>60</sup>. Além disso, os eventos renais foram numericamente menores com o uso de iSGLT2 em ensaios realizados em populações com doenças agudas, como em pacientes hospitalizados com covid-19<sup>58</sup> e indivíduos críticos com disfunção orgânica aguda em ambiente de UTI<sup>59</sup>.

Segundo as diretrizes americana e europeia de doença cardiovascular e diabetes, a classe dos iSGLT2 é considerada uma medicação de primeira linha em pacientes portadores de DM2 e doença coronariana para redução de desfechos cardiovasculares, independentemente do controle glicêmico<sup>61,62</sup>. Entretanto, pacientes com cirurgia cardíaca planejada ou esperando para CRM na randomização foram excluídos da maioria desses ensaios clínicos que embasaram as recomendações presentes nas diretrizes<sup>35,38,42,63</sup>. Portanto, nosso estudo fornece evidência complementar sobre o uso dessa classe de droga em pacientes presentes no espectro de maior gravidade da DAC, em que se espera que a empagliflozina mantenha sua segurança e seu efeito protetor em relação à ocorrência de injúria renal.

A IRA após a CRM é uma questão relevante associada a ampla variedade de desfechos adversos: progressão para doença renal crônica, necessidade de terapia de substituição renal, piora da qualidade de vida e, inclusive, mortalidade por todas as causas<sup>64,65</sup>. A associação de IRA com desfechos desfavoráveis em longo prazo reforça a importância em prevenir IRA nesse período de maior vulnerabilidade, que é a CRM. Entretanto, existem poucas terapêuticas eficazes para atenuar tal complicação. A adoção de medidas de suporte como uso de N-acetilcisteína<sup>28</sup> e, mais recentemente, infusão de aminoácidos<sup>66</sup>, demonstrou

redução da incidência de IRA em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Essas estratégias têm potencial para atenuar a progressão da IRA, uma vez que diversas outras terapêuticas falharam no objetivo de comprovar redução de IRA nesse contexto. O estudo POST-CABGDM observou uma nova finalidade da empagliflozina em prevenir IRA quando iniciada na fase pré-operatória da CRM, corroborando o efeito nefroprotetor da classe dos iSGLT2. Tais resultados justificam uma investigação mais aprofundada em ensaios clínicos randomizados maiores que testem essa hipótese.

### **5.1 Força e limitações do estudo**

Este é o primeiro estudo clínico demonstrando dados de eficácia e segurança sobre o uso de um inibidor de SGLT2 no pré-operatório de CRM com CEC em pacientes portadores de DM e DAC. Além disso, com o desenho pragmático deste estudo feito por iniciativa do investigador, foi possível incluir as atividades do estudo nas melhores práticas de tratamento, mantendo altas taxas de adesão à terapêutica proposta. Aproximadamente 50% dos pacientes rastreados foram randomizados e nenhum paciente teve perda de seguimento nos 30 dias de pós-operatório.

Algumas limitações precisam ser apontadas. Primeiro, este é um estudo aberto, e, na tentativa de contornar esse viés, formou-se um comitê independente para adjudicação do desfecho primário. Além disso, optou-se por um desfecho laboratorial que não dependia de interpretação, mas IRA foi o único desfecho adjudicado por comitê cego e independente. Segundo, foi conduzido em um único centro terciário, referência para cirurgia cardíaca com alto volume

anual de procedimentos, o que pode limitar a generalização dos achados. No entanto, a incidência observada de IRA em 30 dias e a mortalidade foram semelhantes às aquelas reportadas nessa população em outros estudos<sup>67</sup> e semelhante à incidência de IRA esperada na realização da análise de cálculo amostral. Terceiro, o desfecho primário se baseou apenas em alterações nos valores de creatinina, uma vez que existe dificuldade em se obter o débito urinário no pós-operatório, pois os pacientes tiveram sua sonda vesical retirada nas primeiras 24 horas. Quarto, devido ao desenho pragmático do estudo, biomarcadores para IRA e marcadores fisiológicos relacionados com efeitos metabólicos dos iSGLT2 não foram utilizados. Quinto, incluímos um número pequeno de pacientes, 145, o que pode ter atenuado a magnitude do benefício da nossa terapêutica, principalmente em relação à redução de IRA estágios 2 e 3. Sexto, alguns pacientes tiveram desvio de protocolo e realizaram cirurgia sem CEC, por estratégia do cirurgião, mas análises pelo protocolo demonstram taxas de eventos semelhantes.

Por fim, cabe ressaltar que o estudo ocorreu em plena pandemia de covid-19, teve seu início atrasado pela suspensão de cirurgias eletivas e, no ano de 2021, houve nova interrupção das cirurgias eletivas, o que fez com que alguns pacientes tivessem suas cirurgias atrasadas além de três meses. Ainda no ano de 2021, as inclusões chegaram a ter ritmo bastante reduzido, uma vez que as indicações cirúrgicas estavam mais restritas, tendo em vista a superlotação dos hospitais em decorrência de infecções respiratórias. Mesmo assim, recuperamos a velocidade de inclusão e terminamos o estudo dentro do esperado.

## 6 CONCLUSÃO

---

## **6 CONCLUSÃO**

O estudo POST CABGDM demonstrou uma redução significativa na ocorrência de IRA com o uso de empagliflozina por pelo menos três meses antes da CRM com CEC comparado com o tratamento padrão em pacientes portadores de DM 2 e DAC multiarterial. O uso de empagliflozina não foi associado a maior ocorrência de desfechos adversos.

## REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS

1. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140.
2. Lima EG, Hueb W, Garcia RMR, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, Garzillo CL, Vieira RD'O, Rezende PC, Takiuti M, Girardi P, Hueb AC, Ramires JAF, 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;166(2):250-7.
3. Tuttle KR, Brosius FC, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJL, Manley T, McGuire DK, Molitch ME, Mottl AK, Perreault L, Rosas SE, Rossing P, Sola L, Vallon V, Wanner C, Perkovic V. SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):94-109.
4. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 8th ed. International Diabetes Federation. 2017.
5. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao M-h, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
6. Ogurtsova K, Fernandes JDR, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
7. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, Davies J, Vollmer S. Global Economic Burden of

- Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963-70.
8. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765.
  9. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Kondapally SR Seshasai, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CDA, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
  10. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
  11. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, Jatene F, Pereira AC, Góis AFT, Oliveira SA, Ramires JAF. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):93-9.
  12. Azevedo DFC, Lima EG, Ribeiro MOL, Linhares Filho JPP, Serrano Junior CV. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(3):319-25.
  13. 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 3rd S, Bertrand M, Fuster V., FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
  14. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):19-32.
  15. Liotta M, Olsson D, Sartipy U, Holzmann MJ. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):70-5.

16. Rydén L, Ahnve S, Bell M, Hammar N, Ivert T, Sartipy U, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of myocardial infarction and death. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):190-5.
17. Olsson D, Sartipy U, Braunschweig F, Holzmann Martin J. Acute kidney injury following coronary artery bypass surgery and long-term risk of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(1):83-90.
18. Rydén L, Sartipy U, Evans M, Holzmann MJ. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation.* 2014;130(23):2005-11.
19. Cuminetti G, Bonadei I, Vizzardì E, Sciatti E, Lorusso R. On-pump coronary artery bypass graft: the state of the art. *Rev Recent Clin Trials.* 2019;14(2):106-15.
20. Aljure OD, Fabbro 2nd M. Cardiopulmonary Bypass and inflammation: the hidden enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(2):346-7.
21. Hessel 2nd EA. What's new in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(8):2296-326.
22. Li Z, Fan G, Zheng X, Gong X, Chen T, Liu X, Jia K. Risk factors and clinical significance of acute kidney injury after on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity score-matched study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(6):893-9.
23. Yue Z, Yan-Meng G, Ji-Zhuang L. Prediction model for acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: a retrospective study. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(9):1605-11.
24. Axtell AL, Fiedler AG, Melnitchouk S, D'Alessandro DA, Villavicencio MA, Jassar AS, Sundt 3rd TM. Correlation of cardiopulmonary bypass duration with acute renal failure after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;59(1):170-8.
25. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling T-A, Whitlock RP, Ou Y, Ng Jr, Chrolavicius S, Yusuf S, CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
26. Garg AX, Chan MTV, Cuerden MS, Devereaux PJ, Abbasi SH, Hildebrand A, Lamontagne F, Lamy A, Noiseux N, Parikh CR, Perkovic V, Quantz M,

- Rochon A, Royse A, Sessler DI, Shah PJ, Sontrop JM, Tagarakis GI, Teoh KH, Vincent J, Walsh M, Yared J-P, Yusuf S, Whitlock RP, SIRS Investigators. Effect of methylprednisolone on acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with a cardiopulmonary bypass pump: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2019;191(9):E247-E56.
27. Siskos D, Tziomalos K. The Role of Statins in the Management of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Diseases*. 2018;6(4):102.
28. Santana-Santos E, Gowdak LH, Gaiotto FA, Puig LB, Hajjar LA, Zeferino SP, Drager LF, Shimizu MHM, Bortolotto LA, Lima JJG. High dose of N-acetylcystein prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1617-23.
29. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
30. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
31. Benedetto U, Sciarretta S, Roscitano A, Fiorani B, Refice S, Angeloni E, Sinatra R. Preoperative Angiotensin-converting enzyme inhibitors and acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(4):1160-5.
32. Yoo YC, Youn Y-N, Shim JK, Kim JC, Kim NY, Kwak YL. Effects of renin-angiotensin system inhibitors on the occurrence of acute kidney injury following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2010;74(9):1852-8.
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 Investigator. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
35. 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;373(22):2117-28.
36. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
37. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-34.
38. 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;380(24):2295-306.
39. 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;38(3):420-8.
40. Solini A. Extra-glycaemic properties of empagliflozin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):230-7.
41. 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;306(2):F194-204.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program

- Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
43. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
  44. Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1996-2000.
  45. Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, Choi DE. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158810.
  46. Körner A, Eklöf AC, Celsi G, Aperia A. Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes.* 1994;43(5):629-33.
  47. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation.* 2019;140(4):303-15.
  48. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, Jr., Kalyani RR, Kosiborod M, Magwire ML, Morris PB, Sperling LS. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3200-23.
  49. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, American Diabetes Association. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S267-s78.
  50. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-s28.

51. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
52. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018;40(3):237-69.
54. Cheruku SR, Raphael J, Neyra JA, Fox AA. Acute kidney injury after cardiac surgery: prediction, prevention, and management. *Anesthesiology*. 2023;139(6):880-98.
55. Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 Inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation*. 2022;146(18):1383-405.
56. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72.
57. Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae 3rd AT, Davidson BT, Adams K, Aaron M, Cunningham L, Jenkins CA, Lindsell CJ, Harrell FE Jr, Kampe C, Miller KF, Stubblefield WB, Lindenfeld J. Efficacy and safety of Dapagliflozin in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(14):1295-306.
58. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J, Gasparyan SB, Koch GG, Martinez F, Mukhtar O, Verma S, Chopra V, Buenconsejo J, Langkilde AM, Ambery P, Tang F, Gosch K, Windsor SL, Akin EE, Soares RVP, Moia DDF, Aboudara M, Hoffmann Filho CR, Feitosa ADM, Fonseca A, Garla V, Gordon RA, Javaheri A, Jaeger CP, Leaes PE, Nassif M, Pursley M, Silveira FS, Barroso WKS, Soto JRL, Maia LN, Berwanger O. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):586-94.
59. Tavares CAM, Azevedo LCP, Rea-Neto A, 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;332(5):401-11.
60. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-801.
61. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140.
62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Erratum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S158-S178. *Diabetes Care*. 2024;47(7):1238.
63. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35.
64. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, Toussaint ND, Bellomo R. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019;95(1):160-72.
65. Brown JK, Shaw AD, Mythen MG, Guzzi L, Reddy VS, Crisafi C, Engelman DT, PeriOperative Quality Initiative and the Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Workgroup. Adult Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Joint Consensus Report. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(9):1579-90.
66. Landoni G, Monaco F, Ti LK, Baiardo Redaelli M, Bradic N, Comis M, Kotani Y, Brambillasca C, Garofalo E, Scandroglio AM, Viscido C, Paternoster G, Franco A, Porta S, Ferrod F, Calabrò MG, Pisano A, Vendramin I, Barucco G, Federici F, Severi L, Belletti A, Cortegiani A, Bruni A, Galbiati C, Covino A, Baryshnikova E, Giardina G, Venditto M, Kroeller D, Nakhnoukh C, Mantovani L, Silvetti S, Licheri M, Guarracino F,

Lobreglio R, Di Prima AL, Fresilli S, Labanca R, Mucchetti M, Lembo R, Losiggio R, Bove T, Ranucci M, Fominskiy E, Longhini F, Zangrillo A, Bellomo R, PROTECTION Study Group. A Randomized Trial of Intravenous Amino Acids for Kidney Protection. *N Engl J Med*. 2024;391(8):687-98.

67. Fuhrman DY, Kellum JA. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):60-5.