

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

MATEUS PAIVA MARQUES FEITOSA

**O papel dos inibidores de SGLT2 na lesão renal aguda
em pacientes diabéticos submetidos à
intervenção coronariana percutânea eletiva:
estudo SAFE-PCI**

**São Paulo
2023**

MATEUS PAIVA MARQUES FEITOSA

**O papel dos inibidores de SGLT2 na
lesão renal aguda em pacientes diabéticos submetidos
à intervenção coronariana percutânea eletiva:
estudo SAFE-PCI**

Versão Original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano
Junior

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Feitosa, Mateus Paiva Marques

O papel dos inibidores de SGLT2 na lesão renal aguda em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana percutânea eletiva : estudo SAFE-PCI / Mateus Paiva Marques Feitosa. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1. Doença da artéria coronariana
2. Cateterismo cardíaco 3. Intervenção coronariana percutânea 4. Injúria renal aguda 5. Nefropatias
6. Inibidores do co-transportador de glicose e sódio

USP/FM/DBD-236/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Primeiramente agradeço a Deus por me fornecer diariamente forças para trilhar uma jornada tão longa e árdua, mas nunca me deixando padecer perante as dificuldades.

A minha mãe Márcia e ao meu pai William por terem me fornecido todo o alicerce de princípios e valores que foram fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos meus irmãos: William Jr., Willianna, Lucas, João Pedro por serem minha fonte de amor e companheirismo, fazendo parte dos momentos mais importantes da minha vida e que auxiliaram na minha educação.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr, que com sua sabedoria e paciência me guiou e me auxiliou por toda a jornada com maestria e serenidade.

Ao Dr. Eduardo Lima que me inspirou com seu conhecimento e didática e me apoiou desde o início da jornada no InCor. Foram horas de revisões, conversas e uma relação não mais de professor-aluno e sim de amizade que espero manter pelo resto da vida.

À Unidade de Aterosclerose do InCor representados pela Simone, Monique, Paula Bolta, Thiago Fischer, Eduardo Martelli que tornaram possível o andamento do projeto desde o início e auxiliaram em todo o processo árduo de coleta de dados, visitas e

À unidade de Hemodinâmica do InCor representados pelo Prof. Abizaid, Dra. Neuza Lopes, Silvana, Paula e colegas hemodinamicistas que realizaram com maestria todo o cuidado aos pacientes da pesquisa.

Aos meus professores: Dra. Sandra Falcão, Dr. João Falcão, Dra. Dulce Barreto e Dr. Kristopherson Lustosa que serviram de estímulo para a busca da excelência dentro da docência e na humildade e simplicidade em transmitir o conhecimento.

Aos meus primos: Daniel e Marcelo e aos meus amigos de infância: Caio, Matheus, Thiago; da Faculdade: Vitor, Igor, Renato, Caio; e do InCor: Diego, José Carlos, Hideo que estiveram presentes em vários momentos importantes da minha vida e que sempre me apoiaram.

Aos pacientes e seus familiares que através da confiança no projeto foram a motivação de todo o meu trabalho na tentativa de contribuir com a comunidade científica na esperança de melhores desfechos.

RESUMO

Feitosa MPM. *O papel dos inibidores de SGLT2 na lesão renal aguda em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana percutânea eletiva: estudo SAFE-PCI* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A intervenção coronariana percutânea (ICP) é um dos procedimentos terapêuticos mais realizados em todo o mundo, reduzindo os sintomas e melhorando a qualidade de vida nos pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) estável. A lipocalina associada ao ácido neutrofílico da gelatinase (NGAL) é um biomarcador de injúria renal aguda (IRA) produzido precocemente após um insulto renal isquêmico. A diurese osmótica e a vasoconstrição da arteríola aferente promovida pelos inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) geram preocupação quanto à possibilidade de desidratação e consequente IRA. Não há consenso sobre a manutenção ou suspensão do iSGLT2 em pacientes que serão submetidos à ICP. Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança do uso dos iSGLT2 em pacientes com diabetes submetidos à ICP eletiva. **Métodos:** O estudo SAFE-PCI é um estudo piloto, unicêntrico, prospectivo, aberto, controlado e randomizado (1:1) com pacientes diabéticos com DAC estável e seguimento de 30 dias. NGAL e creatinina foram coletados imediatamente antes, 6, 24 e 48 horas após a ICP. O iSGLT2 empagliflozina, na dosagem de 25mg via oral por dia, foi iniciado pelo menos 15 dias antes da ICP no grupo intervenção e mantida até o fim do período de seguimento. Ambos os grupos receberam terapia medicamentosa otimizada e protocolo de nefroproteção no período da ICP. **Resultados:** 42 pacientes foram randomizados (22 pacientes no grupo SGLT2i e 20 pacientes no grupo controle). Não houve diferença nas características basais clínico-laboratoriais e angiográficas entre os grupos. O desfecho primário (valores de NGAL e creatinina pós-ICP) não diferiu em ambos os grupos: o valor médio de NGAL foi de 199 ng/dL no grupo empagliflozina e 150 ng/dL no grupo controle ($p = 0,24$). Embora tenha havido um aumento inicial da creatinina no grupo iSGLT2 em relação ao grupo controle entre a creatinina basal e pré-ICP e 24 horas pós-ICP, nenhuma diferença foi detectada na creatinina 48 horas pós-ICP ($p = 0,06$). A incidência de nefropatia induzida pelo contraste (NIC), determinada pelos critérios KDIGO, no grupo iSGLT2 foi de 13,6% e 10% no grupo controle, sem diferença estatística entre os grupos. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que o uso do iSGLT empagliflozina é seguro em relação à função renal durante ICP eletiva em pacientes diabéticos quando comparado com o não uso de SGLT2i.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Cateterismo cardíaco; Intervenção coronariana percutânea; Injúria renal aguda; Nefropatias; Inibidores do co-transportador de glicose e sódio.

ABSTRACT

Feitosa MPM. *The safety of SGLT2 inhibitors in diabetic patients submitted to elective percutaneous coronary intervention with reference to kidney function: SAFE-PCI pilot study* [thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the most performed well-succeeded therapeutic procedures worldwide, reducing symptoms and improving quality of life. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a biomarker of acute kidney injury (AKI) produced early after an ischemic renal insult. Osmotic diuresis and the vasoconstriction of the afferent arteriole promoted by Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) generate a concern regarding the possibility of dehydration and consequent AKI. There is no consensus on the maintenance or discontinuation of SGLT2i in patients who will undergo PCI. This study aimed to evaluate the safety of SGLT2i in diabetic patients submitted to elective PCI regarding kidney function. **Methods:** SAFE-PCI trial is a single-center, prospective, open-label, randomized (1:1) pilot study with 42 randomized patients and a follow-up of 30 days. The SGLT2i empagliflozin 25 mg daily was initiated at least 15 days before PCI in the intervention group and maintained until the end of the follow-up period. Serum NGAL was collected 6 hours after PCI and creatinine before PCI, 24 hours, and 48 hours after the procedure. As per protocol, both groups received optimal medical treatment and standard protocol of nephroprotection. **Results:** A total of 42 patients were randomized (22 patients in the SGLT2i group and 20 patients in the control group). There was no difference between-group baseline data. The primary outcome (NGAL and creatinine values post PCI) did not differ in both groups: the mean NGAL value was 199 ng/dL in the empagliflozin group and 150 ng/dL in the control group ($p = 0.24$). Although there was an initial increase in creatinine in the SGLT2i group compared to the control group between baseline creatinine and pre-PCI and 24 hours post-PCI creatinine, no difference was detected in creatinine 48 hours post-PCI ($p = 0.06$). The incidence of CI-AKI, determined by KDIGO criteria, in the SGLT2i group was 13.6% and 10% in the control group without statistical difference. **Conclusion:** The present study showed that the use of SGLT2i (empagliflozin) is safe regarding kidney function during elective PCI in patients with T2D when compared with no use of SGLT2i.

Descriptors: Coronary artery disease; Cardiac catheterization; Percutaneous coronary intervention; Acute kidney injury; Nephropathy; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors.

Listas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Efeitos da inibição do SGLT2 no néfron diabético	17
Figura 2 -	Dinâmica da NGAL na IRA	19
Figura 3 -	Protocolo institucional de nefroproteção do InCor-FMUSP para realização de ICP.....	27
Figura 4 -	Gráfico de fluxo da seleção dos pacientes.....	29
Figura 5 -	Critérios diagnósticos para o diabetes <i>mellitus</i>	31
Figura 6 -	Variáveis do escore de Mehran	32
Figura 7 -	Fluxograma de inclusão dos pacientes	37
Figura 8 -	Valor de NGAL (ng/dL) 6 horas após intervenção percutânea.....	43
Figura 9 -	Relação entre creatinina no pré-procedimento, 24 e 48 horas após intervenção coronariana percutânea	43
Figura 10 -	Relação da creatinina 48 horas sobre a creatinina pré-intervenção coronariana percutânea.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais clínico-laboratoriais dos grupos	39
Tabela 2 -	Medicações basais dos grupos.....	40
Tabela 3 -	Características angiográficas e dados da ICP dos grupos.....	41
Tabela 4 -	Incidência de nefropatia induzida por contraste (NIC) e infarto do miocárdio (IM) periprocedimento.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA -	<i>American Diabetes Association</i>
AUC -	<i>Area under the curve</i>
AVC -	Acidente vascular cerebral
BARC -	<i>Bleeding Academy Research Consortium</i>
CRM -	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC -	Doença arterial coronariana
DAOP -	Doença arterial obstrutiva periférica
DAPT -	Dupla antiagregação plaquetária
DM -	<i>Diabetes mellitus</i>
DRC -	Doença renal crônica
ECG -	Eletrocardiograma
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
FE -	Fração de ejeção
FMUSP -	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS -	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C -	Hemoglobina glicada
HMG-Coa -	Hidroximetilglutaril-coenzima A
HR -	<i>Hazard ratio</i>
IAM -	Infarto agudo do miocárdio
IC -	Intervalo de confiança
ICP -	Intervenção coronariana percutânea
InCor -	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IQR -	Intervalo interquartil
IRA -	Injúria renal aguda
iSGLT2 -	Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2
LSN -	Limite superior da normalidade
MACE -	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
NGAL -	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
NIC -	Nefropatia induzida por contraste
SCA -	Síndrome coronariana aguda
SCAI -	<i>Society Cardiovascular Angiography Interventions</i>

TCE - Tronco da artéria coronária esquerda
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada
USIC - Ultrassom intracoronário

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Nefropatia induzida por contraste.....	14
1.2	Mecanismos de ação dos inibidores de SGLT2	15
1.3	Limitações da creatinina na IRA e o papel da NGAL	17
2	OBJETIVO	20
3	MÉTODOS	22
3.1	Desenho do estudo	23
3.2	Seleção dos participantes	23
3.3	Critérios de inclusão	24
3.4	Critérios de exclusão.....	24
3.5	Intervenções terapêuticas	25
3.6	Tratamento da doença arterial coronariana.....	25
3.7	Intervenção coronariana percutânea.....	26
3.8	Exames e descrição da análise dos mesmos.....	27
3.9	Desfecho primário	30
3.10	Desfechos secundários.....	30
3.11	Definições	30
3.12	Cálculo amostral	34
3.13	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Características clínico-laboratoriais e uso de medicamentos dos pacientes	38
4.2	Características angiográficas e dados da ICP dos pacientes	41
4.3	Desfecho primário	42
4.4	Desfechos secundários	45
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	54
7	REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma condição associada à doença arterial coronariana (DAC), apresentando maior progressão de placa aterosclerótica e maior complexidade angiográfica, caracterizada por doença coronariana difusa e, comumente, multiarterial ⁽¹⁾. O DM é um fator de risco cardiovascular estimado em aproximadamente 450 milhões de pessoas no mundo e a expectativa é que afete mais de 640 milhões de pessoas em 2040, dada a progressão em sua prevalência ⁽²⁾. Além disso, os pacientes com DM apresentam alto risco de eventos adversos por aterosclerose generalizada e doença renal ^(3, 4).

Estudos anteriores demonstraram que pacientes diabéticos com DAC apresentam maior taxa de eventos cardiovasculares quando comparados a população não diabética, independentemente da estratégia utilizada para o tratamento ⁽⁵⁾.

A intervenção coronariana percutânea (ICP) é um dos procedimentos mais realizados no mundo com benefício bem estabelecido nos pacientes com DAC estável, reduzindo sintomas e melhorando a qualidade de vida ⁽⁶⁾. Estima-se que 25% dos pacientes submetidos à ICP são diabéticos, sendo esta comorbidade um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) após o procedimento ^(6, 7).

Apesar da necessidade de diálise após ICP ser incomum neste perfil de pacientes, a presença de IRA moderada a importante pós

cineangiocoronariografia está correlacionada com aumento de até 60% da progressão da doença renal crônica (DRC) 90 dias após o procedimento, piorando o prognóstico renal e aumentando a mortalidade ⁽⁷⁾.

1.1 NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE

Nefropatia induzida por contraste (NIC) é a terceira causa mais frequente de IRA e é definida como aumento de 25% na creatinina basal ou pelo aumento absoluto de 0,5 mg/dL entre 48-72 horas após o uso do contraste conforme a classificação KDIGO ⁽⁷⁾. Sua ocorrência está relacionada com aumento de morte, progressão da doença renal, necessidade de diálise e aumento nos custos relacionados à saúde ^(7, 8).

A fisiopatologia da NIC consiste em necrose tubular aguda secundária a hipoperfusão da medula renal, mediada pela liberação de endotelinas e redução de óxido nítrico e prostaglandinas, e nefrotoxicidade tubular secundária ao uso do contraste, gerada pela produção de radicais livres ⁽⁸⁾. Os principais fatores de risco para a instalação de NIC são: DRC, insuficiência cardíaca, DM tipo 2, idade avançada, instabilidade hemodinâmica e uso excessivo de contraste ^(8, 9).

O uso de contraste iodado hipo-osmolar *versus* iso-osmolar foi comparado em recente estudo unicêntrico e randomizado com 1037 pacientes, dos quais 52% eram diabéticos e 31% tinham DRC que realizaram cateterismo cardíaco diagnóstico e angioplastia ⁽⁹⁾. Foi observada

uma incidência de 15% de NIC, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Diversas intervenções terapêuticas foram testadas na tentativa de reduzir a NIC, entretanto a literatura é inconsistente no real benefício das diversas estratégias. Apesar de serem estratégias amplamente utilizadas de rotina na profilaxia de NIC, o estudo PRESERVE não comprovou superioridade da acetilcisteína e bicarbonato de sódio quando comparadas a hidratação com solução salina isotônica endovenosa, em pacientes de alto risco para NIC ⁽¹⁰⁾.

De acordo com a última diretriz brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista as únicas orientações com classe de recomendação e nível de evidência IA são: hidratação endovenosa com solução salina isotônica e uso de contrastes hipo ou iso-osmolares ⁽⁶⁾.

1.2 MECANISMOS DE AÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2) reduzem a taxa de hiperglicemia nos pacientes com DM tipo 2, diminuindo a reabsorção renal de glicose, aumentando, assim, a excreção de glicose urinária ⁽¹¹⁾.

Estudos com iSGLT-2 demonstraram efeito cardiovascular protetor nos pacientes com alto risco cardiovascular e DM tipo 2, traduzido na redução da taxa de mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca e diminuição da progressão da doença renal ^(11, 12, 13). Parte desse benefício

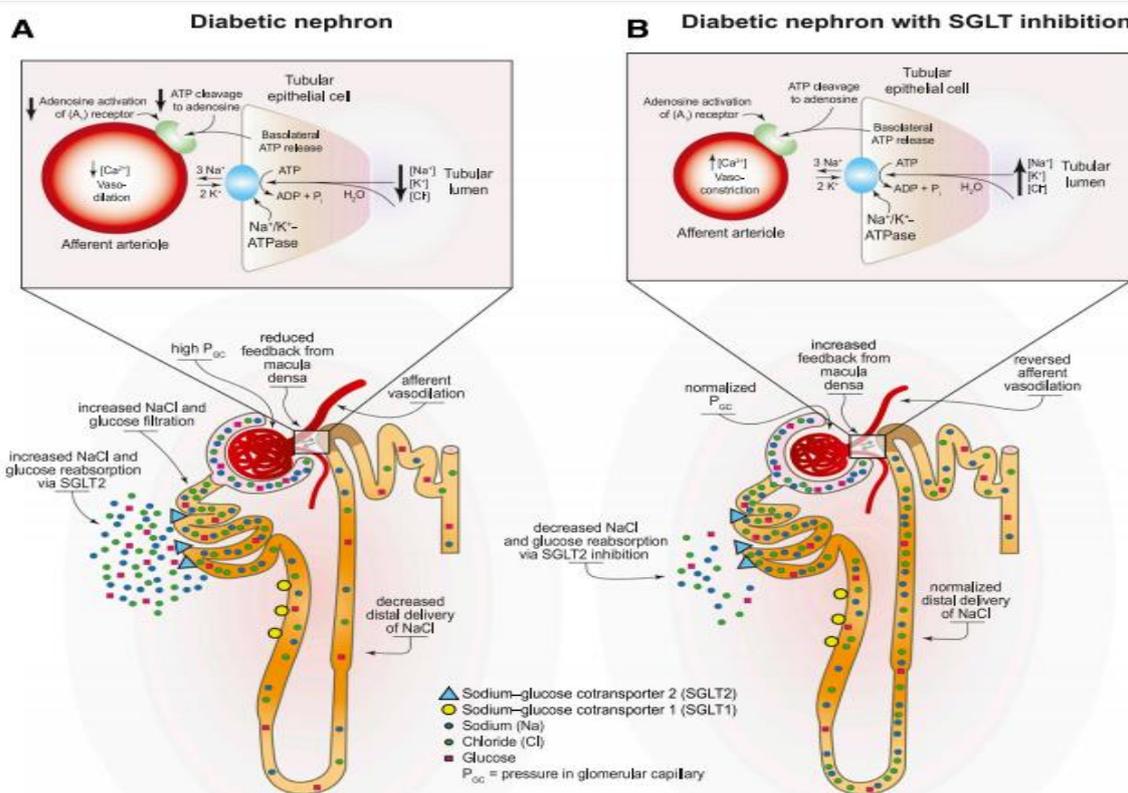
atribui-se à redução de pressão arterial, peso e albuminúria associados a essa classe de drogas ^(14, 15, 16).

O sistema de retroalimentação tubuloglomerular é um mecanismo adaptativo através do qual a reabsorção de sódio e cloreto na mácula densa promove a liberação de adenosina, contribuindo para a vasoconstrição da arteríola aferente ⁽¹⁷⁾. No diabetes, como resultado do aumento da reabsorção de sódio e cloreto no túbulo proximal, a liberação para a mácula densa é diminuída, levando a uma menor reabsorção de solutos e consequente diminuição da produção de adenosina. Ao promover relativa vasodilatação arteriolar aferente, esse mecanismo contribui para hiperperfusão glomerular, hipertensão e hiperfiltração no diabetes ^(17, 18). A Figura 1 resume o efeito da inibição do SGLT2 no néfron diabético.

Ao bloquear a reabsorção de cloreto de sódio no túbulo proximal, a inibição do SGLT2 restaura a liberação de soluto para a mácula densa, restaurando a retroalimentação tubuloglomerular normal, apresentando reversão da vasodilatação aferente e a normalização da hemodinâmica glomerular ⁽¹⁸⁾.

Ainda que os mecanismos exatos que justifiquem o impacto clínico dos iSGLT2 não sejam totalmente conhecidos, seu uso tem sido recomendado para o tratamento de pacientes com alto risco cardiovascular ⁽¹⁹⁾. Apesar disso, não há na literatura estudo direcionado para segurança que justifique a manutenção ou suspensão dessa classe de medicações em pacientes que serão submetidos à ICP, com potencial de desenvolvimento

de IRA após início da medicação, podendo ser potencializado quando associado ao uso de contraste.



Legendas: SGLT2 - cotransportador de sódio-glicose do tipo 2

Figura 1 – Efeitos da inibição do SGLT2 no néfron diabético

1.3 LIMITAÇÕES DA CREATININA NA IRA E O PAPEL DA NGAL

A IRA é uma condição comum e grave, cujo diagnóstico atualmente depende de marcadores funcionais, como dosagens de creatinina sérica. Infelizmente, a creatinina é um indicador tardio e não confiável de IRA. A falta de biomarcadores precoces de lesão renal estrutural na prática clínica

prejudica a capacidade de traduzir terapias experimentais promissoras para IRA ⁽²⁰⁾.

A lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) é um biomarcador de injúria renal aguda produzido precocemente após um insulto isquêmico renal. Seu uso já é validado através de estudos experimentais e clínicos ⁽²⁰⁾, inclusive após o uso de contraste iodado, detectando a NIC pelo menos 24 horas antes do aumento sérico da creatinina ⁽²¹⁾. A Figura 2 demonstra a dinâmica da NGAL na IRA.

Em metanálise com mais de 2.500 pacientes a dosagem de NGAL urinária apresentou alta acurácia para o diagnóstico precoce e prognóstico da insuficiência renal aguda ⁽²²⁾, tendo papel decisivo para a avaliação da função renal após uso de novas terapias.

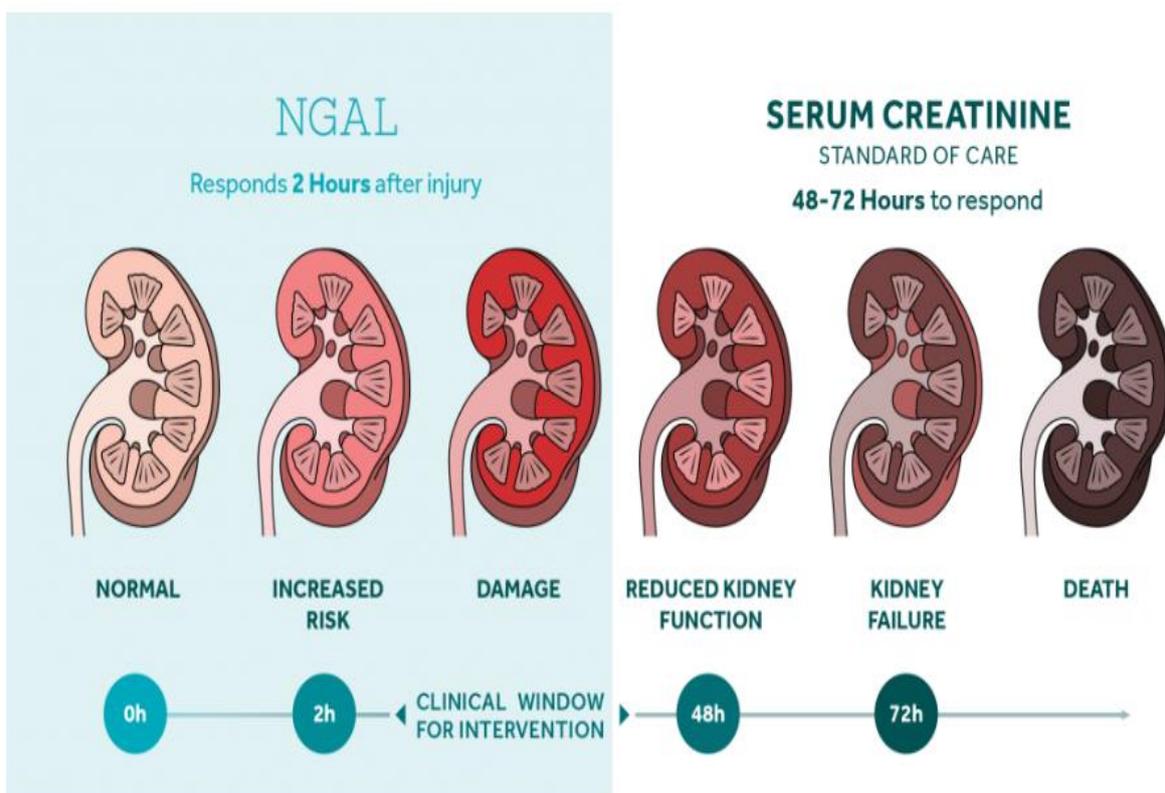
A definição atual de NIC é baseada na elevação da creatinina e na diminuição do débito urinário. A creatinina geralmente aumenta 48 horas após a exposição ao contraste e a medida do débito urinário não faz parte da rotina nos pacientes que realizam ICP eletiva, atrasando o diagnóstico e o tratamento da NIC ^(21, 23).

Em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos à ICP e com alto risco de desenvolver NIC, um nível sérico elevado de NGAL (>281 mg/dL) 6 horas após a exposição ao contraste, previu a necessidade de hemodiálise com uma área sob a curva de 0,86 (95% CI, 0,66–1,00) ⁽²³⁾.

Um estudo unicêntrico, observacional e retrospectivo que avaliou o uso de iSGLT2 com grupo controle avaliou NIC em 100 pacientes diabéticos submetidos a angioplastia ⁽²⁵⁾. Os pacientes em uso de iSGLT2

apresentaram menor aumento de creatinina, maior depuração e menor incidência de NIC (3,8 x 17,3% p < 0,05) ⁽²⁴⁾.

Não há nenhum estudo randomizado até o momento que avalie a segurança do uso de iSGLT2 em pacientes diabéticos submetidos à ICP.



Legendas: NGAL - Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica. IRA – injúria renal aguda.

Figura 2 - Efeitos da Dinâmica da NGAL na IRA

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Avaliar a segurança dos iSGLT2 na ocorrência de IRA em pacientes com diabetes e com DAC estável submetidos a ICP através da dosagem sérica de NGAL e curva de creatinina.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo piloto, unicêntrico, prospectivo, aberto, intervencionista, controlado e randomizado para avaliação de IRA até 48 horas pós ICP, mensurada por alteração de NGAL e creatinina após uso de Inibidores do SGLT2 por pelo menos 15 dias antes do procedimento, comparados com grupo controle constituído por pacientes igualmente portadores de DAC estável e diabetes *mellitus* tipo 2 em tratamento medicamentoso otimizado sem iSGLT2 com indicação de ICP eletiva pelos médicos assistentes da unidade clínica de aterosclerose e independia dos investigadores.

O estudo está registrado na plataforma *Clinical Trials* com o código de registro a seguir: NCT05037695.

3.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Os pacientes incluídos foram selecionados do ambulatório da unidade clínica de Aterosclerose e do departamento de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor HC-FMUSP.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes maiores de 18 anos;
- Diabetes tipo 2;
- DAC estável documentada por cinecoronariografia com indicação clínica ICP eletiva.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30mL/min/1,73m²;
- Terapia dialítica;
- Incapacidade de assinar o TCLE;
- Necessidade de ICP de urgência ou emergência;
- SCA nos últimos 30 dias;
- Angina após revascularização miocárdica cirúrgica;
- Uso de antiinflamatórios não esteroidais nos últimos 30 dias antes da randomização;
- Angina limitante em repouso;
- Doença terminal ou incapacitante com redução da expectativa de vida;
- Gestação em curso;
- Realização de exame contrastado nos últimos 30 dias.

3.5 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

Após elegibilidade considerando os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram randomizados em dois grupos terapêuticos. No Grupo iSGLT2, os pacientes com DM tipo 2 tiveram a empagliflozina 25mg/dia acrescida a sua terapia medicamentosa convencional de antidiabéticos orais e/ou insulina, almejando-se HbA1C < 8,0%. No Grupo Controle, os pacientes randomizados receberam terapia convencional para DM tipo 2 de antidiabéticos orais e/ou insulina, sem o acréscimo de iSGLT2, almejando-se o mesmo alvo de HbA1C.

Após randomização, o tempo de tratamento em cada um dos grupos foi de pelo menos 15 dias, com tempo máximo de dois meses até a realização da ICP.

3.6 TRATAMENTO DA DAC

Todos os pacientes fizeram uso de tratamento medicamentoso otimizado 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 últimas diretrizes de tratamento da síndrome coronariana crônica ⁽²⁶⁾ e protocolos nacionais ⁽²⁷⁾.

O arsenal terapêutico foi composto por inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas, além do

ácido acetilsalicílico associado a um inibidor do receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor).

3.7 INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

Em relação ao procedimento percutâneo, o uso de stent farmacológico foi estimulado devido aos seus benefícios já estabelecidos para população estudada ⁽⁶⁾.

A dose de AAS 100 mg/dia foi mantida. Todos os pacientes receberam o segundo antiagregante plaquetário na admissão hospitalar pré procedimento em dose de ataque para quem não fazia uso, sendo mantido a dose de 75 mg/dia de clopidogrel (é o único inibidor de P2Y12 disponível no serviço).

Em todos os casos foi utilizado medidas de nefroproteção convencionais já bem estabelecidas para prevenção de NIC, tais como: uso de contraste de baixa osmolaridade ou iso-osmolaridade, hidratação endovenosa, imagem intravascular (quando disponível) e suspensão de drogas nefrotóxicas ⁽²⁸⁾.

O protocolo de nefroproteção institucional do INCOR-FMUSP utilizado no periprocedimento está exposto na Figura 2.

Protocolo institucional de nefroproteção do InCor-FMUSP para realização de angioplastia coronariana
<p>Pré-procedimento:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hidratação endovenosa com solução salina isotônica 3ml/kg/h 1 hora antes do procedimento e 1ml/kg/h por 06 horas após ICP. Nos casos de disfunção ventricular moderada a importante reduzir hidratação para 0,5ml/kg/h.- Suspende drogas nefrotóxicas
<p>Durante o procedimento:</p> <ul style="list-style-type: none">- Uso de contraste hipo ou iso-osmolar na menor quantidade possível, utilizando coronariografia prévia como referência.- Quando a presença de disfunção renal crônica prévia utilizar sempre que possível diluição do contraste, "stent boost", USIC (caso disponível) para reduzir a quantidade de contraste

Legendas: ICP – intervenção coronariana percutânea. USIC - ultrassom intracoronariano.

Figura 3 - Protocolo institucional de nefroproteção do InCor-FMUSP para realização de ICP

3.8 EXAMES E DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DOS MESMOS

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os pacientes foram submetidos à coleta de material para avaliação laboratorial e randomizados para o uso ou não de iSGLT2.

Foram coletados exames laboratoriais quando da inclusão na fila de ICP, antes do procedimento e após ICP em intervalos pré-especificados de 6, 24, 48 horas após o procedimento (Figura 1).

A coleta da NGAL sérica foi realizada 6 horas após a ICP. O kit utilizado foi Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kit PicoKine® (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, USA, Catalog # EK0853). O método validado de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) tem uma boa precisão intra e interensaio e uma faixa de medição de 10 a 10.000 ng/ml. Para as análises, valores abaixo de 10 ng/ml foram registrados como o menor valor mensurável (10 ng/ml) e valores acima de 10.000 ng/ml como o maior valor mensurável (10.000 ng/ml).

As concentrações de troponina ultrasensíveis séricas foram dosadas por ensaios de alta sensibilidade, sendo detectadas aquelas com níveis séricos acima do percentil 99 (valores acima de 16 ng/L).

Os pacientes foram seguidos até 30 dias após a ICP para avaliação de ocorrência de eventos clínicos. A lista com os exames laboratoriais incluídos para análise consta abaixo:

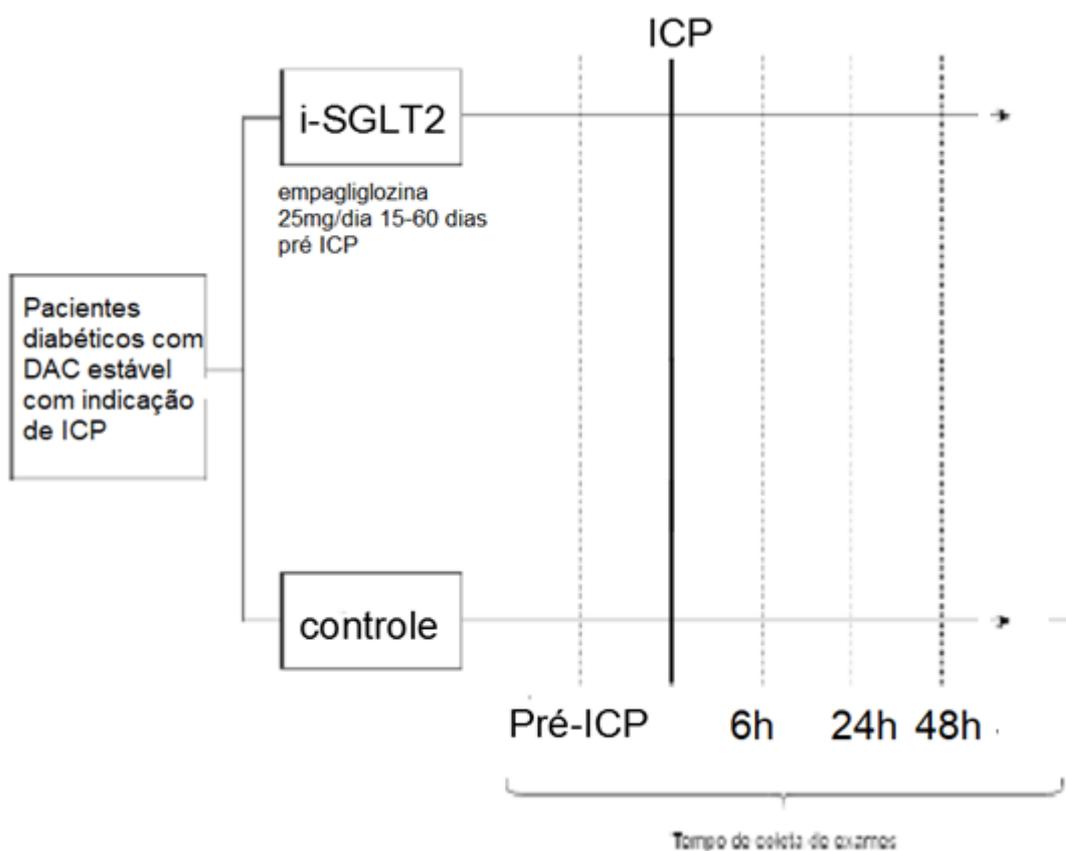
3.8.1 Exames laboratoriais coletados no pré-procedimento

- a. Troponina ultrasensível
- b. CKMB
- c. Colesterol total e frações.
- d. Hemograma completo
- e. Ureia
- f. Creatinina
- g. Hemoglobina glicada
- h. Glicemia

3.8.2 Exames laboratoriais coletados após o procedimento

- i. Troponina ultrasensível
- j. CKMB
- k. Ureia
- l. Creatinina
- m. NGAL

A análise dos exames foi feita pelo laboratório central do INCOR-HCFMUSP



Legendas: DAC – doença arterial coronariana. ICP – intervenção coronariana percutânea. iSGLT2 – Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2.

Figura 4 - Gráfico esquemático exibindo os “braços” terapêuticos do presente estudo, com os respectivos tempos pré-especificados de coleta de exames laboratoriais para o diagnóstico de lesão renal aguda

3.9 DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário considerado foi a dosagem sérica de NGAL 6 horas após ICP e a variação do valor de creatinina nos períodos de coleta pré-especificados.

3.10 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Foram considerados desfechos secundários: NIC, IAM periprocedimento, IAM espontâneo de acordo com a 4^a definição universal⁽²⁵⁾, acidente vascular encefálico, trombose de *stent* definitiva ou provável, sangramento BARC 3-5 e óbito.

3.11 DEFINIÇÕES

3.11.1 Diabetes *mellitus*

O diagnóstico de DM foi realizado conforme as recomendações mais recentes da ADA (*American Diabetes Association*)⁽²⁹⁾, conforme descrito abaixo.

1. HbA1C maior ou igual a 6,5%.
ou
2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl com jejum de pelo menos 8 horas.
ou
3. Glicemia de 2 horas maior ou igual a 200 mg/dl durante um teste de tolerância oral a glicose.
ou
4. Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dl.

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

Figura 5 - Critérios diagnósticos para o diabetes *mellitus*

3.11.2 Doença arterial coronariana e o escore SYNTAX

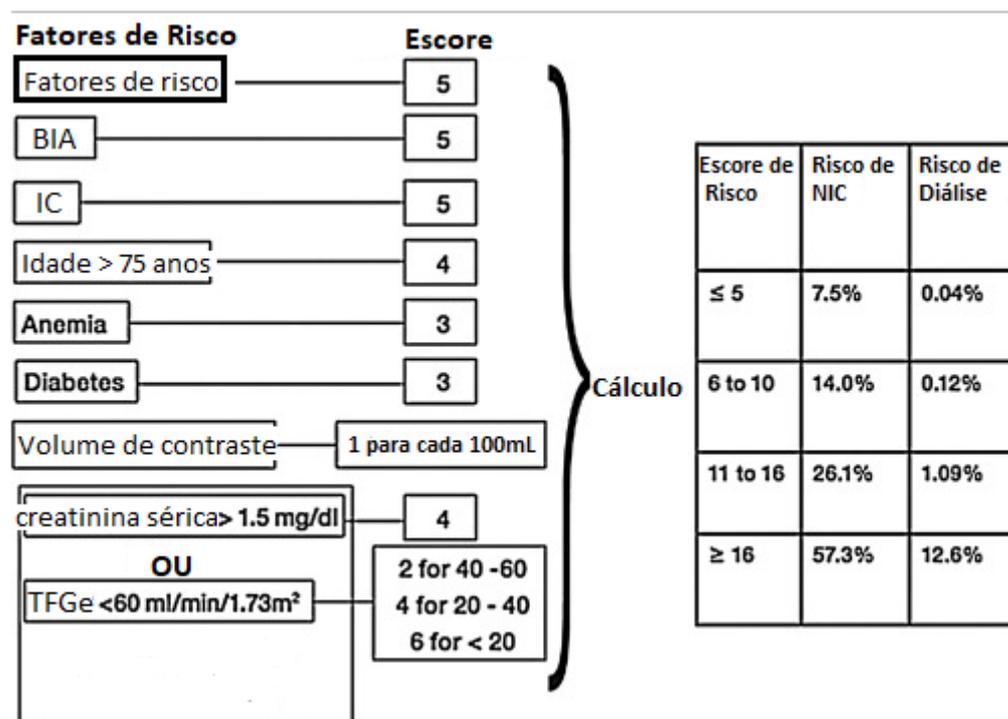
O diagnóstico de DAC foi realizado baseado em exames angiográficos (estenose de vaso epicárdico maior ou igual a 70%) associado à angina ou teste não invasivo positivo para isquemia miocárdica ⁽²⁶⁾. O escore SYNTAX é utilizado para determinar a complexidade da doença arterial coronariana, sendo composto pela soma dos pontos atribuídos a cada lesão da árvore coronária com estreitamento > 50% do diâmetro em vasos > 1,5 mm avaliados por angiografia coronária. Quanto maior a pontuação, maior a complexidade anatômica. Todas as angiografias coronárias foram avaliadas por um cardiologista intervencionista experiente e o escore SYNTAX foi calculado e descrito na tabela de características angiográficas ^(26, 27).

3.11.3 Nefropatia Induzida pelo contraste

A NIC foi definida como aumento de 25% na creatinina basal ou pelo aumento absoluto de 0,5 mg/dL entre 48-72 horas após o uso do contraste iodado ⁽³⁰⁾.

3.11.4 Escore de Mehran

O risco individual de desenvolvimento de NIC pode ser estimado pelo escore de Mehran que consiste em uma estratificação de risco de baseada em oito variáveis clínico-laboratoriais e inerentes à ICP (Figura 6), demonstrando que um número de pontuação crescente confere risco exponencialmente aumentado de NIC e diálise, variando de 8,4 a 55,9% ⁽³¹⁾.



Legendas: BIA – balão intra-aórtico. IC – Insuficiência cardíaca. TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

Figura 6 – Variáveis do escore de Mehran

3.11.5 Infarto do miocárdio periprocedimento coronariano

O diagnóstico de infarto do miocárdio (IM) periprocedimento foi feito de acordo com a definição da SCAI (*Society for Cardiovascular Angiography and Intervention*) de 2013 ⁽³²⁾. Atualmente, é a classificação mais acurada em termos prognósticos.

Em pacientes com níveis basais normais de CKMB e troponina US deverá haver aumento de $\geq 10x$ o limite superior da normalidade (LSN) de CKMB ou $\geq 70x$ LSN da troponina até 48 horas após ICP. Caso haja presença de nova onda q patológica em pelo menos duas derivações contíguas ou novo bloqueio de ramo esquerdo deverá haver aumento de $\geq 5x$ LSN (limite superior da normalidade) de CKMB ou $\geq 35x$ LSN da troponina até 48 horas após ICP.

3.11.6 Sangramento

Foi utilizada a classificação BARC (*Bleeding Academy Research Consortium*) amplamente utilizada em ensaios clínicos e validada na população estudada ⁽³³⁾. Foram considerados sangramentos do tipo 3a (queda de 3 a 5 g/dL de hemoglobina ou necessidade de hemotransfusão), 3b (queda acima de 5 g/dL de hemoglobina, tamponamento cardíaco, sangramento com necessidade de intervenção cirúrgica ou drogas vasoativas), 3c (hemorragia intracraniana/intraocular ou categorizada por punção lombar ou autópsia) e sangramento fatal provável (5a) ou definitiva (5b)

3.12 CÁLCULO AMOSTRAL

Trata-se de estudo piloto avaliando o impacto renal dessa classe de antidiabéticos orais no cenário do periprocedimento de ICP, não havendo, portanto, modelo semelhante na literatura para cálculo amostral e nem recomendações formais de manutenção ou suspensão dos iSGLT2 antes da ICP.

Pelo menos dois estudos recentes avaliando prevenção de desfechos renais em longo prazo promovida por iSGLT2, EMPA-REG ⁽¹¹⁾ e CREDENCE ⁽¹³⁾, observaram redução da progressão da doença renal com uso dessa classe de drogas da ordem de 30-45%. Entretanto, nas primeiras semanas após o início dos iSGLT2 pode ocorrer um declínio da taxa de filtração glomerular decorrente do efeito vasoconstrictor da arteríola aferente. Logo, com a adição de um potencial risco para IRA após a ICP com o uso do contraste, a segurança da manutenção do uso dos iSGLT2 pré-ICP foi testada.

Estimamos que 40 pacientes (20 no grupo iSGLT2 e 20 no grupo controle) seriam necessários para documentar a dinâmica de variação de biomarcadores de injúria renal para que esse valor sirva de base para estudos randomizados posteriores e cálculo amostral.

3.13 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, utilizamos 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. Para as análises de desfecho secundário, na comparação de médias de três ou mais variáveis dentro de cada grupo, foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas ou o teste de Kruskal-Wallis conforme apropriado.

Análises de regressão logística e de Cox para estabelecimento do risco na ocorrência de eventos entre os grupos também foram realizadas.

Os testes foram bicaudados e realizados com nível de significância de 5%. O software SPSS versão 21.0 para Macintosh foi utilizado para a análise estatística. A randomização foi realizada pelo programa REDCap-HCFMUSP.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período compreendido de agosto/2021 e junho/2022 foram avaliados 46 pacientes diabéticos com indicação de intervenção coronariana percutânea (ICP) para inclusão. Após a exclusão de 04 pacientes, foram randomizados 42 pacientes (22 pacientes para o grupo iSGLT2 e 20 pacientes para o grupo controle) para o estudo, depois de preenchido termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes foram seguidos até o término do estudo. A Figura 7 demonstra o fluxograma de inclusão dos pacientes.

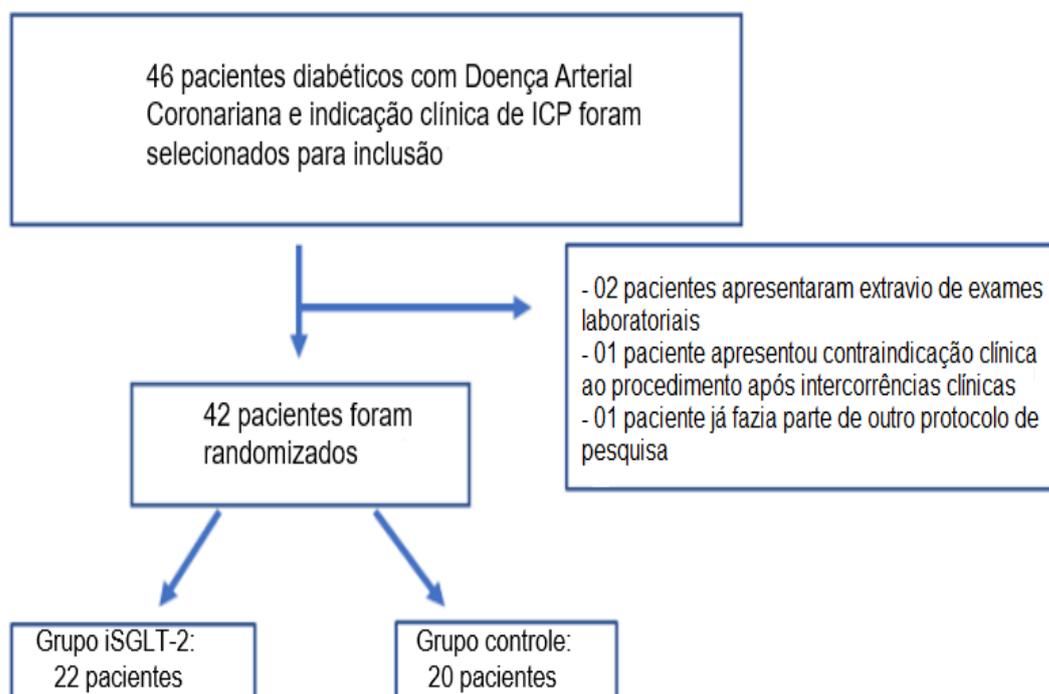


Figura 7 - Fluxograma de inclusão dos pacientes

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E USO DE MEDICAMENTOS DOS PACIENTES

A idade média da população foi de aproximadamente 65 anos e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino. Aproximadamente 90% dos pacientes eram hipertensos, sem diferença entre os grupos ($p = 0,83$).

Também não houve diferença entre os grupos em relação à taxa de filtração glomerular estimada pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica (CKD-EPI) ($62,1 \pm 22,56$ no grupo iSGLT2 x $68,2 \pm 17,7$ no grupo controle $p = 0,10$).

O escore de Mehran que avalia o risco de desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste foi de $6,7 \pm 3,68$ no grupo iSGLT2 e de $5,55 \pm 2,09$, sem diferença entre os grupos ($p = 0,44$). As demais características estão descritas na tabela 1.

Não foi observada diferença entre os grupos nos níveis de hemoglobina glicada ($p = 0,16$) em ambos os grupos. Foi observada uma diferença nos valores de HDL e CKMB entre os grupos ($p = 0,037$ e $p = 0,016$, respectivamente), entretanto ainda com valores dentro do limite da normalidade.

Em relação ao uso de medicações, todos os pacientes estavam em uso de dupla antiagregação plaquetária pré-ICP. Não houve diferença em relação ao uso de insulina, antidiabéticos e antianginosos entre os grupos. A relação de medicações está exposta na Tabela 2.

Tabela 1 - Características basais clínico-laboratoriais dos grupos

	iSGLT2 (N = 22)	Controle (N = 20)	Valor de p
Idade (anos)	65±10	64 ± 6	0,82
Sexo masculino	14 (63%)	15 (75%)	0,42
Hipertensão	19 (86%)	14 (70%)	0,83
Tabagista	12 (54%)	9 (45%)	0,41
AVC prévio	5 (22%)	2 (10%)	0,26
DAOP	2 (9%)	1 (5%)	0,60
TFGe (mL/min/1.73m ²)	62,1 ± 22,5	68,2 ± 17,7	0,10
Escore de Mehran	6,7 ± 3,68	5,55 ± 2,09	0,44
FEVE (%)	50 ± 14 %	60 ± 9,16	0,18
ICP prévia (n. %)	5 (22%)	3 (15%)	0,52
RMC prévia (n. %)	4 (18%)	2 (10%)	0,44
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 4,6	12,5 ± 4	0,50
Plaquetas (mm ³)	220.000 ± 71.554	209.750 ± 41.079	0,23
Troponina (ng/mL)	56 ± 101	24 ± 43	0,18
CKMB (ng/mL)	2,32 ± 1,37	1,32 ± 0,75	0,016
Hemoglobina glicada (%)	6,3 ± 3,0	7,6 ± 2,0	0,16
Ureia (mg/mL)	47,68 ± 17	45,1 ± 31,2	0,64
Creatinina (mg/mL)	1,24 ± 0,35	1,06 ± 0,26	0,24
Colesterol total (mg/mL)	178 ± 55	160 ± 46	0,16
HDL (mg/mL)	47 ± 13	40 ± 9	0,037
LDL (mg/mL)	98 ± 41	96 ± 40	0,92
Triglicerídeos (mg/mL)	148 ± 63	144 ± 55	0,87

AVC – acidente vascular cerebral. DAOP – doença arterial obstrutiva periférica. TFGe – taxa de filtração glomerular estimada. FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo. ICP – intervenção coronariana percutânea. RMC – revascularização miocárdica coronariana.

Tabela 2 - Medicções basais dos grupos

	iSGLT2 (N = 22)	Controle (N = 20)	Valor de p
Insulina	9 (40,9%)	5 (25%)	0,27
Metformina	20 (90,9%)	18 (90%)	0,92
Sulfonilureia	5 (22,7%)	9 (45%)	0,12
Inibidor de DPP-4	0 (0%)	1 (5%)	0,28
Glitazona	0 (0%)	0 (0%)	-----
Anticoagulante oral	4 (18,2%)	1 (5%)	0,18
Estatina	21 (95,5%)	20 (100%)	0,33
Beta-bloqueador	19 (86,4%)	16 (80%)	0,58
Bloqueador da angiotensina	4 (18,2%)	9 (45%)	0,06
Inibidores da ECA	15 (68,2%)	9 (45%)	0,12

DPP-4 – dipeptidil peptidase 4. ECA – enzima conversora de angiotensina

4.2 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS E DADOS DA ICP DOS PACIENTES

As características angiográficas basais estão demonstradas na Tabela 3. Não houve diferença entre os grupos em relação ao SYNTAX score, número de stents implantados, diâmetro dos stents e volume de contraste ($p = 0,11$; $p = 0,20$; $p = 0,55$ e $p = 0,23$, respectivamente).

Houve uma tendência de maior número de ICPs de bifurcação no grupo iSGLT2, porém sem significância estatística (63% no grupo iSGLT2 x 35% no grupo controle; $p = 0,054$).

Um paciente do grupo intervenção apresentou angioplastia somente com balão devido a insucesso no implante do *stent* por alta complexidade da lesão (oclusão crônica total em óstio de ramo marginal esquerdo).

Tabela 3 - Características angiográficas e dados da ICP dos grupos

	iSGLT-2 (N = 22)	Controle (N = 20)	Valor de p
Vaso tratado	TCE - 0	TCE - 1	0,28
	ADA - 12	ADA - 14	0,08
	Cx - 11	Cx - 4	0,043
	CD - 5	CD - 7	0,10
	Enxerto - 0	Enxerto - 1	0,28
Lesão de bifurcação	14	7	0,054
Diâmetro do <i>stent</i> (mm)	40 ± 23	61 ± 30	0,551
Número de <i>stents</i>	28	27	0,20
Escore de Syntax	16,6 ± 7	14,05 ± 9	0,11
Volume de contraste (mL)	144 ± 66	176 ± 54	0,23
Tempo do procedimento (min)	60 ± 30	77 ± 40	0,46
Tipo de lesão	A - 5	A - 2	0,08
	B1 - 6	B1 - 6	
	B2 - 5	B2 - 9	
	C - 6	C - 4	

4.3 DESFECHO PRIMÁRIO

Não foi observado diferença no desfecho primário do estudo entre os grupos (Figura 5). A média da NGAL sérica 06 horas após ICP foi de 199 ng/dL no grupo iSGLT2 e 150 ng/dL no grupo controle ($p = 0,24$).

A Figura 6 demonstra o comportamento da creatinina em valores absolutos (mg/dL) durante a randomização, pré-ICP, 24 e 48 horas após ICP. Não houve diferença entre as creatininas basais ($p = 0,06$) entre os grupos. No grupo iSGLT2 observou-se um aumento absoluto na creatinina basal na creatinina pré-ICP e 24 horas após ICP quando comparada ao grupo controle ($p = 0,009$ e $p = 0,016$ respectivamente). Entretanto a diferença entre os grupos após 48 horas da ICP passa a não ser estatisticamente significativa ($p = 0,06$).

Quando comparado em forma de relação da creatinina 48 horas sobre a creatinina pré ICP não houve diferença entre os grupos (1,048 no grupo iSGLT2 x 1,035 no grupo controle, $p = 0,88$).

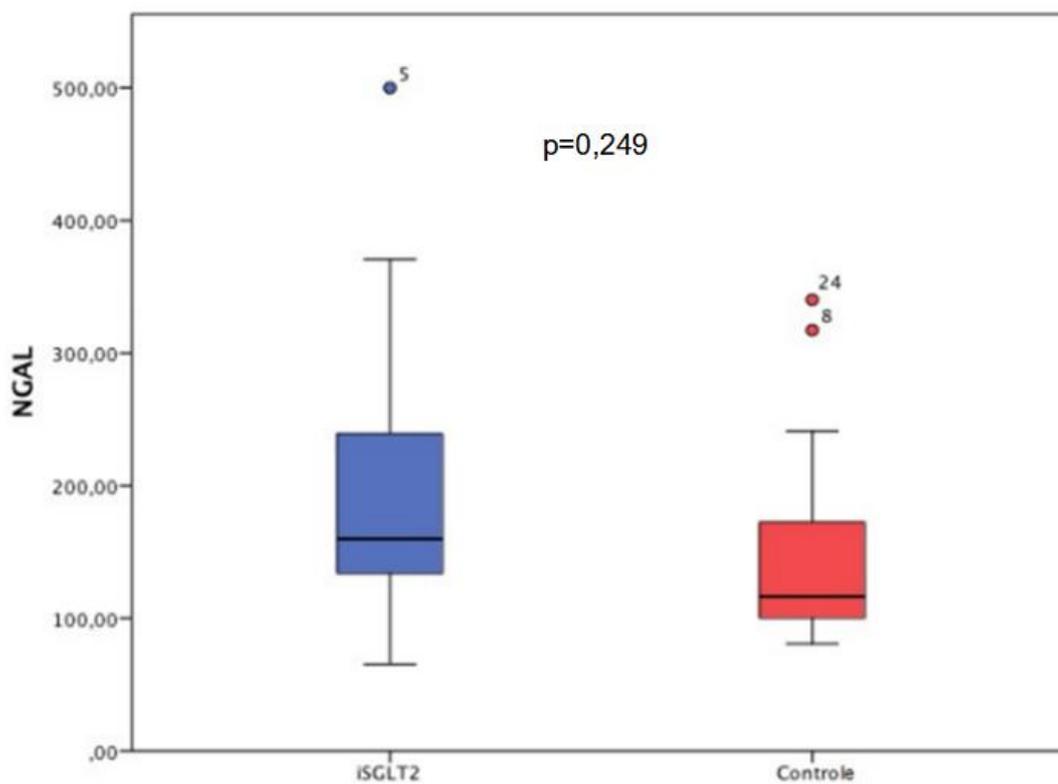


Figura 8 - Valor de NGAL (ng/dL) 6 horas após intervenção percutânea

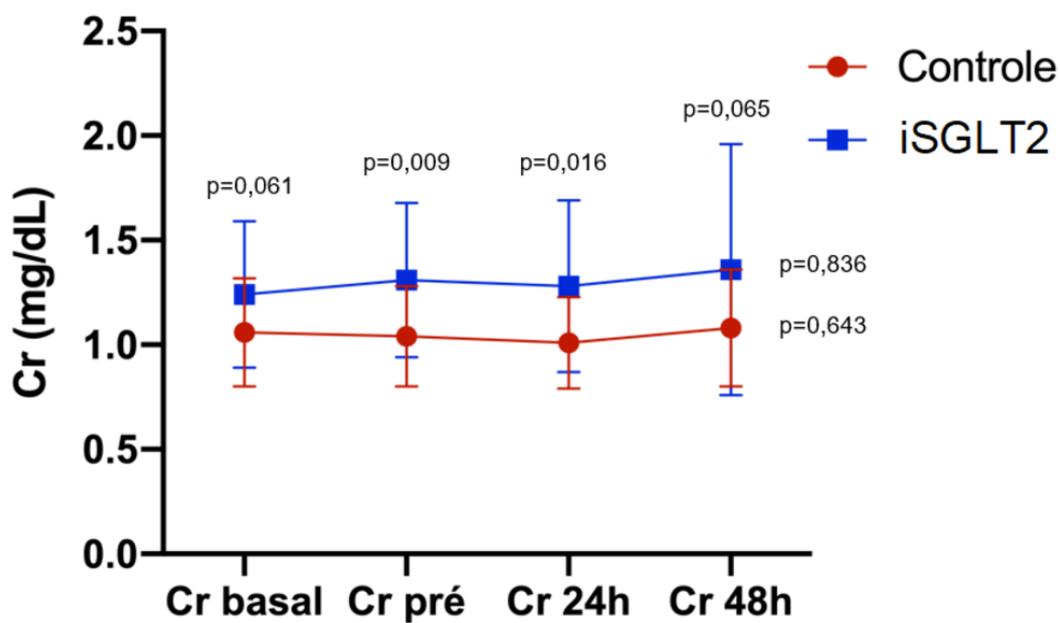


Figura 9 - Relação entre creatinina no pré-procedimento, 24h e 48 h após ICP

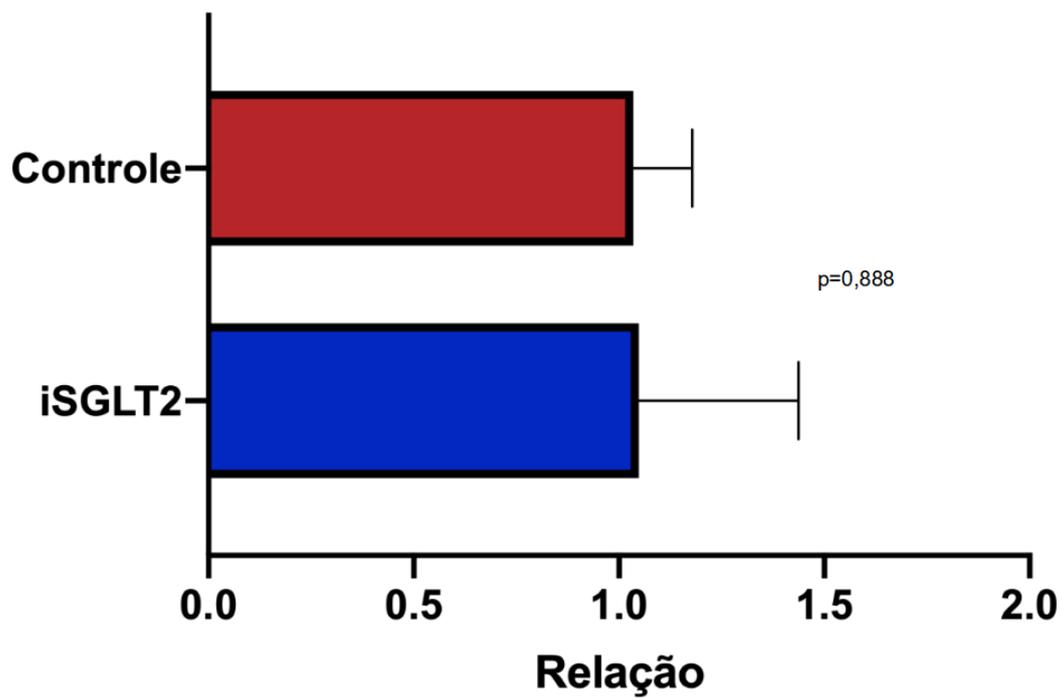


Figura 10 – Relação da creatinina 48 horas sobre a creatinina pré-ICP

4.4 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

A prevalência de nefropatia induzida pelo contraste foi de 13,6% no grupo iSGLT2 e de 10% no grupo controle. Portanto, não houve risco aumentado de NIC com o uso dos iSGLT2 ($p = 0,71$).

Também não houve diferença na ocorrência de infarto periprocedimento, conforme definição da SCAI, entre os grupos (26% no grupo iSGLT2 x 30% no grupo controle, $p = 0,59$).

Uma análise multivariada do preditor do desfecho de nefropatia induzida por contraste foi realizada. O escore Mehran foi a única variável independente para prever a ocorrência de NIC HR 1,37 (1,02-1,85; $p = 0,03$). O aumento de um ponto no escore aumentou em 37% a ocorrência de NIC. O valor sérico isolado de NGAL 6 horas após ICP não apresentou correlação com a ocorrência de NIC.

Um paciente do grupo iSGLT2 apresentou nefropatia induzida com contraste com Injúria Renal Aguda KDIGO 3 com necessidade de hemodiálise e acidente vascular encefálico hemorrágico. Não houve episódios de sangramento maior, trombose de *stent* ou morte durante o período de acompanhamento de 30 dias.

Tabela 4 - Incidência de nefropatia induzida por contraste (NIC) e infarto do miocárdio (IM) periprocedimento

	iSGLT2 (N = 22)	Controle (N = 20)	Valor de p
NIC (KDIGO)	3 (13,6%)	2 (10%)	0,71
IM periprocedimento	5 (22,7%)	6 (30%)	0,59

Legendas: NIC – nefropatia induzida por contraste. IM: infarto do miocárdio.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O estudo piloto SAFE-PCI mostrou que em pacientes com DAC estável e DM2, o uso de iSGLT2 não afetou a função renal após ICP, aferidos pela NGAL sérica e curva de creatinina, parecendo ser seguro manter esta classe de medicação neste perfil de pacientes submetidos à injeção de contraste iodado.

Estudos randomizados com esta classe de medicações: EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD e CREDENCE ^(11, 13, 34) não deixam dúvida dos efeitos nefroprotetores no segmento de longo prazo decorrentes do uso dos ISGLT2, diminuindo a taxa de declínio na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em comparação com placebo, conforme avaliado pela diferença da TFGe que declina a partir da quarta semana após o início do tratamento. No entanto, após o início do uso dos iSGLT2, uma diminuição inicial da TFGe não é incomum, podendo resultar de uma redução aguda na pressão intraglomerular ^(34, 35).

O impacto desta redução inicial da TFGe foi avaliada em sub-análise do estudo EMPEROR-REDUCED com o uso da empagliflozina ⁽³⁵⁾. Uma leve diminuição da TFGe pode ser esperada após o início da empagliflozina, não estando associada a insuficiência cardíaca, mortalidade ou eventos de segurança renal ⁽³⁵⁾.

No entanto, no tocante a esta redução inicial da TFGe há alguns mecanismos propostos para a ocorrência de IRA. Em relação aos possíveis

efeitos deletérios, a diurese osmótica e a vasoconstrição da arteríola aferente promovidas por essa classe de drogas gera uma preocupação quanto à possibilidade de desidratação e consequente lesão renal aguda ⁽³⁶⁾. Nessa mesma direção, recente publicação de Kidokoro e colaboradores ⁽³⁷⁾, estudando alterações hemodinâmicas renais promovidas pelo uso de empagliflozina em ratos diabéticos, demonstraram vasoconstrição arteriolar aferente adenosina-dependente com redução de hiperfiltração dentro de poucas horas após administração da droga.

Apesar dos mecanismos exatos da injúria renal aguda secundária ao uso dos iSGLT2 não serem totalmente conhecidos, postula-se que alguns fatores relacionados ao mecanismo de ação desta classe podem corroborar para a piora aguda da função renal ⁽³⁸⁾. Fatores como a diurese osmótica e a glicosúria podem ocasionar hiperosmolaridade e desidratação. O aumento dos níveis de glicose na urina também pode ser reabsorvido pelo transportador de glicose GLUT9b, localizado na membrana apical das células tubulares proximais, em troca de ácido úrico. Consequentemente, um aumento no nível de ácido úrico urinário também foi proposto como um fator de risco para IRA por mecanismos dependentes ou independentes do cristal ⁽³⁸⁾.

Por outro lado, metanálise de 13 ensaios clínicos randomizados, com mais de 90 mil pacientes, com o uso dos iSGLT2 demonstraram segurança ao reduzir o risco de lesão renal aguda, progressão da doença renal crônica, morte cardiovascular e hospitalização para insuficiência cardíaca em

pacientes com doença renal crônica ou insuficiência cardíaca, independentemente do estado de diabetes ⁽³⁹⁾.

Essas drogas têm uma incidência baixa de efeitos adversos e os riscos de lesão renal aguda e infecções do trato urinário já demonstraram ser menor do que inicialmente esperado. O receio do uso destas medicações deve ser amenizado a partir do uso de estratégias simples, tais como determinação do status volêmico e avaliação laboratorial com ajuste de doses de outros agentes anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes para mitigar os possíveis efeitos adversos dos iSGLT2 ⁽⁴⁰⁾.

De acordo com um comunicado de segurança do FDA em 2016 ⁽⁴¹⁾, Os profissionais de saúde devem considerar os fatores que podem predispor os pacientes a lesão renal aguda antes de prescrever canagliflozina ou dapagliflozina. Estes incluem diminuição do volume sanguíneo; insuficiência renal crônica; insuficiência cardíaca congestiva; e tomando outros medicamentos, como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs) e antiinflamatórios não esteróides (AINEs). A função renal deve ser avaliada antes de iniciar a canagliflozina ou dapagliflozina e monitorada periodicamente a partir de então. Se ocorrer lesão renal aguda, deve-se suspender o medicamento.

A recomendação do FDA é de suspensão dessa classe de medicamentos de três a quatro dias antes de um procedimento cirúrgico e se baseia nestes mecanismos expostos ⁽⁴²⁾. Não há consenso sobre a

manutenção ou suspensão do iSGLT2 em pacientes que serão submetidos à ICP.

Por outro lado, a redução da reabsorção de Na⁺ associado à inibição do SGLT2 com conseqüente redução de atividade da Na⁺/K⁺ ATPase no túbulo proximal parece estar relacionada a maior oxigenação no córtex renal, bem como a maior tolerância à lesão de isquemia/reperfusão ⁽⁴³⁾. Postula-se também um mecanismo anti-inflamatório da dapagliflozina a partir da redução de NFK β, reduzindo a IRA ⁽⁴³⁾.

Uma metanálise incluindo os três maiores estudos randomizados com iSGLT2 (DECLARE, EMPA-REG e CANVAS) apontou para uma redução da ordem de 44% na incidência de IRA na população em uso de iSGLT2 comparado ao grupo controle ⁽³⁶⁾.

A queda na taxa de filtração glomerular (TFG) observada logo após o início do inibidor de SGLT2 provavelmente reflete seu mecanismo de ação protetor e não deve levar a preocupações de segurança e/ou barreiras para sua implementação ⁽⁴⁴⁾.

Outra metanálise recente avaliou o risco de IRA com uso dos iSGLT2, inibidores de DPP-4, análogos do GLP-1 e placebo ⁽⁴⁵⁾. Foram incluídos 18 estudos com mais de 150.000 pacientes diabéticos. Os inibidores de DPP-4 e análogos do GLP-1 tiveram efeitos neutros no risco de IRA, já os inibidores de SGLT2 foram associados a um menor risco de IRA em comparação com placebo (OR , 0,76; IC de 95%, 0,66 a 0,88).

Um estudo retrospectivo, unicêntrico, avaliou a incidência de NIC com o uso dos iSGLT2 no contexto de síndrome coronariana aguda ⁽⁴⁶⁾. O grupo

de estudo incluiu 104 pacientes com DM usando iSGLT2 e o grupo controle não usou iSGLT2. O desenvolvimento de NIC foi significativamente menor no grupo usando inibidor de SGLT2 ($p = 0,03$). Análise multivariada foi avaliada, sendo visto que o uso de inibidores de SGLT2 significativamente reduziu o risco de NIC (OR: 0,41, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,142–0,966, $p = 0,004$). Além de não ser randomizado e retrospectivo, uma grande limitação deste estudo foi a definição baseada sobre a alteração do valor da creatinina, não avaliando biomarcadores mais específicos de nefropatia induzida por contraste e injúria renal aguda, como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e Cistatina C não foram avaliados ⁽⁴⁶⁾.

A creatinina sérica tem várias limitações como marcador de IRA, como ampla faixa de normalidade, dependência de gênero, efeitos da dieta, massa muscular, metabolismo muscular, drogas e status de volume ⁽⁴⁷⁾.

Recentemente, o interesse em biomarcadores renais aumentou devido a uma correlação de como a lesão renal afeta os resultados clínicos no coração insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico e após procedimentos cardiovasculares, incluindo substituição da válvula aórtica e revascularização. Cada uma dessas condições promove lesão renal através de diferentes mecanismos. No contexto de NIC, três mecanismos principais são envolvidos: lesão isquêmica da medula renal, dano por estresse oxidativo e toxicidade direta envolvendo os túbulos renais ⁽⁴⁷⁾.

A NGAL é produzida em resposta ao dano renal, filtrado no glomérulo, e então absorvido por túbulos; no entanto, também pode ser produzido por

resposta inflamatória sistêmica e localmente por túbulos renais sob injúria isquêmica. O aumento sérico e urinário da NGAL após 2-4 horas da isquemia renal, achado presente em modelos de IRA secundária ao uso de contraste, confere como um dos biomarcadores de injúria renal mais promissor ⁽⁴⁷⁾.

Em estudo comparando o uso de biomarcadores na NIC, os autores avaliaram a creatinina sérica, cistatina C sérica e níveis séricos e urinários de lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL). Entre estes, NGAL urinário foi o que melhor previu a elevação persistente na creatinina sérica ⁽⁴⁸⁾.

Na última década, muitos artigos foram publicados sobre o uso de biomarcadores urinários e séricos de injúria renal, avaliando a incidência de IRA e NIC, sendo o NGAL o mais estudado. Ainda há dúvidas sobre o valor de corte, valor preditivo em relação à necessidade de terapia renal substitutiva, progressão para DRC e mortalidade. No entanto, ainda não há consenso sobre a avaliação de custo-efetividade e a aplicação clínica destes biomarcadores ⁽⁴⁸⁾.

O estudo SAFE-PCI apresenta algumas limitações. Estudo piloto e unicêntrico em que só se foi testado um medicamento da classe dos iSGLT2. A injúria renal aguda e nefropatia induzida por contraste foi avaliada por um desfecho substituto (nível sérico da NGAL), devido ao tamanho da amostra ser relativamente pequeno. Outros biomarcadores laboratoriais, como albuminúria, e o débito urinário não foram medidos devido à alta

hospitalar ser precoce após intervenções coronarianas percutâneas eletivas não complicadas.

No entanto, os estudos citados anteriormente utilizaram de desfechos clínicos para avaliação de IRA. O nosso estudo avaliou o uso do biomarcador NGAL como desfecho substituto de IRA associado ao uso de contraste.

Com a documentação objetiva da segurança renal da empagliflozina 25 mg/dia via oral no pré-ICP em um estudo piloto, além de evitar desnecessariamente a suspensão da medicação antes da ICP, desfechos clínicos como a nefropatia induzida por contraste agora podem ser avaliados em ensaios clínicos randomizados a partir de um cálculo amostral adequado.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, o uso da empagliflozina foi seguro em relação à função renal durante ICP eletiva em pacientes com DM2 quando comparado com o tratamento convencional sem o uso desta classe de drogas. Não observamos mudanças significativas dos níveis séricos de NGAL após 6 horas de ICP no grupo iSGLT2 quando comparado ao grupo controle.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. 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;166(2):250-7.
2. Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, 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.
3. 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):765-75.
4. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **N Engl J Med**. 1999;341(15):1127-33.
5. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, Jatene F, Pereira AC, Góis AF, Oliveira SA, Ramires JA. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. **Ann Thorac Surg**. 2007;83(1):93-9.
6. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR Jr, Chamié D, Staico R, Chaves ÁJ, Abizaid A, Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Botelho R, Alves CMR, Saad JA, Mangione JA, Lemos PA, Quadros AS, Queiroga MAC, Cantarelli MJC, Figueira HR. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. **Arq Bras Cardiol**, 2017;109(1 Suppl 1)):1-81.

7. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, Klarenbach SW, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. **Kidney Int**. 2010;78(8):803-9.

8. Ozkok S; Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. **World J Nephrol**. 2017;6(3):86-99.

9. Freitas RAP, Tanajura LF, Valente B, Centemero MP, Chamie D, Feres F, Souza AGMR, Costa JR. Ioxaglate versus iodixanol in the prevention of contrast-induced nephropathy: randomized IDPC trial. **J Am Coll Cardiol**. 2022;79(9_Suppl A):619.

10. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFalls EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM; PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. **N Engl J Med**. 2018;378(7):603-14.

11. 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;375(4):323-34.

12. 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.

13. 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.

14. Solini A. Extra-glycaemic properties of empagliflozin. **Diabetes Metab Res Rev.** 2016;32(3):230-7.

15. 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.

16. 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.

17. Korner A, Eklof AC, Celsi G, Aperia A. Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. **Diabetes.** 1994;43(5):629-33.

18.. Alicic RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. **Diabetes.** 2019;68(2):248-57.

19. 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.
20. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. **Nephrology** (Carlton). 2010;15(4):419-28.
21. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, Jiaqi Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. **Nephron Clin Pract.** 2008;108(3):c176-81.
22. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** 2009;54(6):1012-24.
23. Reyes LF, Severiche-Bueno DF, Bustamante CA, Murillo S, Soni NJ, Poveda M, Gomez E, Buitrago R, Rodriguez A. Serum levels of neutrophil Gelatinase associated Lipocalin (NGAL) predicts hemodialysis after coronary angiography in high risk patients with acute coronary syndrome. **BMC Nephrol.** 2020 Apr 22;21(1):143.
24. Santos-Gallego CG, Palamara G, Requena-Ibanez JA, Vargas AP, Mohebi R, Abascal V, Moreno P, Badimon JJ. Pretreatment with SGLT2 inhibitors ameliorates contrast-induced nephropathy. **J Am Coll Cardiol.** 2020;75(11_Supplement_1):1405.

25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). **J Am Coll Cardiol.** 2018 Oct 30;72(18):2231-64.
26. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. **Eur Heart J.** 2020;41(3):407-77.
27. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. **Arq Bras Cardiol.** 2004;83(Suppl 2):6-43.
28. Almendarez M, Gurm HS, Mariani J Jr, Montorfano M, Brilakis ES, Mehran R, Azzalini L. Procedural strategies to reduce the incidence of contrast-induced acute kidney injury during percutaneous coronary intervention. **JACC Cardiovasc Interv.** 2019;12(19):1877-88.
29. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Exp Clin Endocrinol Diabetes.** 2019;127(S 01):S1-S7.
30. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG. Kidney Disease:

Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl.** 2013;3(1):1-150.

31. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. **J Am Coll Cardiol.** 2004;44(7):1393-9.

32. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, Reilly JP, Zoghbi G, Holper E, Stone GW. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). **J Am Coll Cardiol,** 2013;62(17):1563-70.

33. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schömig A, Kastrati A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. **Circulation.** 2012;125(11):1424-31.

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. Zannad F, Ferreira JP, Gregson J, Kraus BJ, Mattheus M, Hauske SJ, Butler J, Filippatos G, Wanner C, Anker SD, Pocock SJ, Packer M; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Early changes in

estimated glomerular filtration rate post-initiation of empagliflozin in EMPEROR-Reduced. **Eur J Heart Fail.** 2022;24(10):1829-39.

36. 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.

37. 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.

38. Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanasa MA, Johnson RJ. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. **Nat Rev Nephrol.** 2016;12(12):711-2.

39. 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.

40. Krishnan A, Shankar M, Lerma EV, Wiegley N; GlomCon Editorial Team. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and CKD: Are You a# Flozinator?. **Kidney Med.** 2023;5(4):100608.

41. FDA Drug Safety Communication: **FDA** strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>

42. FDA approves label changes to SGLT2 inhibitors regarding temporary discontinuation of medication before scheduled surgery. **FDA**

approves label update to sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors. 2020. Available from: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/115395/fda-approves-label-update-to-sodium-glucose-co-transporter-2-sgl2-inhibitors/>

43. 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.

44. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2021;16(8):1278-80.

45. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2020;16(1):70-8.

46. Özkan U, Gürdoğan M. The effect of SGLT2 inhibitors on the development of contrast-induced nephropathy in diabetic patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. **Medicina** (Kaunas). 2023;59(3):505.

47. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Biomarkers of contrast-induced nephropathy: which ones and what is their clinical relevance?. **Interv Cardiol Clin**. 2014;3(3):379-91.

48. Annamalai SK, Kapur NK. Contrast induced nephropathy after coronary or vascular intervention: More biomarkers than answers. **Catheter Cardiovasc Interv**. 2018;91(7):1192-3.