

BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES DO USO DE CANAGLIFLOZINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CARDIOVASCULAR BENEFITS OF CANAGLIFLOZIN USE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN INTEGRATIVE REVIEW

BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DEL USO DE CANAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

João Edson da Cunha Gomes¹
Paula Fernandez Procópio dos Santos²
Vitor Moreira Alvarenga³

RESUMO: Os iSGLT₂ foram desenvolvidos como agentes redutores da glicose para pacientes com DM₂, atuando na inibição da reabsorção de sódio e glicose, o que resulta em sua excreção urinária. Estudos demonstram que essa classe de medicamentos traz benefícios significativos à saúde cardiovascular e renal. O objetivo desta revisão foi analisar os efeitos positivos da Canagliflozina sobre a função cardíaca de pacientes diabéticos. A busca foi realizada nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, sendo selecionados 23 artigos após aplicação dos critérios de inclusão (publicações entre 2019 e 2024, completas, gratuitas, dos tipos ensaio clínico e ensaio clínico controlado) e exclusão (estudos que não abordavam as repercussões cardiovasculares da Canagliflozina, duplicados ou sem base teórica consistente). Em 19 estudos, os resultados indicam que há benefícios consistentes, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca, com redução dos sintomas, hospitalizações e mortalidade. Ademais, esses estudos demonstraram que os efeitos colaterais não são superiores aos observados com placebo. Conclui-se que a Canagliflozina, apesar de mais estudos serem necessários, é uma medicação segura e eficaz na melhora da saúde cardiovascular em indivíduos com diabetes tipo 2. 5153

Palavras-chave: Canagliflozina. Diabetes Mellitus tipo 2. Benefícios Cardiovasculares.

¹Discente na Universidade de Vassouras.

²Discente na Universidade de Vassouras.

³Docente da Universidade de Vassouras, Mestre em Neurologia pela Unirio. Cardiologista pela SBC. Médico pela UERJ.

ABSTRACT: SGLT₂ inhibitors were developed as glucose-lowering agents for patients with type 2 diabetes mellitus (T₂DM), acting through the inhibition of sodium and glucose reabsorption, which results in their urinary excretion. Studies have shown that this class of medications provides significant cardiovascular and renal health benefits. The aim of this review was to analyze the positive effects of Canagliflozin on the cardiac function of diabetic patients. The search was conducted on the PubMed and Virtual Health Library platforms, selecting 23 articles after applying the inclusion criteria (publications between 2019 and 2024, complete, free access, and classified as clinical trials or controlled clinical trials) and exclusion criteria (studies that did not address the cardiovascular effects of Canagliflozin, duplicates, or lacking a consistent theoretical basis). In 19 studies, the results indicate consistent benefits, especially in patients with heart failure, showing reductions in symptoms, hospitalizations, and mortality. Moreover, these studies demonstrated that adverse effects were not higher than those observed with placebo. It is concluded that Canagliflozin, although further research is needed, is a safe and effective medication for improving cardiovascular health in individuals with type 2 diabetes.

Keywords: Canagliflozin. Type 2 Diabetes Mellitus. Cardiovascular Benefits.

RESUMEN: Los iSGLT₂ fueron desarrollados como agentes reductores de la glucosa para pacientes con DM₂, actuando mediante la inhibición de la reabsorción de sodio y glucosa, lo que resulta en su excreción urinaria. Los estudios han demostrado que esta clase de medicamentos aporta beneficios significativos para la salud cardiovascular y renal. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos positivos de la Canagliflozina sobre la función cardíaca de pacientes diabéticos. La búsqueda se realizó en las plataformas PubMed y Biblioteca Virtual en Salud, seleccionándose 23 artículos tras la aplicación de los criterios de inclusión (publicaciones entre 2019 y 2024, completas, gratuitas, de los tipos ensayo clínico y ensayo clínico controlado) y exclusión (estudios que no abordaban las repercusiones cardiovasculares de la Canagliflozina, duplicados o sin base teórica consistente). En 19 estudios, los resultados indican que existen beneficios consistentes, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, con reducción de los síntomas, hospitalizaciones y mortalidad. Además, estos estudios demostraron que los efectos secundarios no son superiores a los observados con placebo. Se concluye que la Canagliflozina, aunque se requieren más estudios, es un medicamento seguro y eficaz para mejorar la salud cardiovascular en individuos con diabetes tipo 2.

5154

Palabras clave: Canagliflozina. Diabetes Mellitus tipo 2. Beneficios Cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), pacientes portadores da Diabete Mellitus do tipo 2 (DM₂) têm risco aumentado de desenvolverem eventos cardiovasculares, especialmente insuficiência cardíaca (IC) e doenças ateroscleróticas, exemplos disso são que a incidência de doença cardiovascular ou de acidente vascular isquêmico aumenta até 4 vezes em pacientes diabéticos, além da mortalidade por essas doenças aumentar até 3,6 vezes nessa população (IZAR M, et al 2023). Ademais, consoante à Diretriz brasileira Baseada em Evidências Sobre a Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com

Diabetes, diabéticos há mais de 10 anos são classificados como grupo de alto risco para eventos cardiovasculares, ou seja, num período de 10 anos, esse paciente tem de 20-30% de chance de desenvolver um evento cardiovascular (FALUD, et al, 2017).

Nesse contexto, estudos evidenciaram que a redução da hemoglobina glicada (HbA_{1C}) para valores abaixo de 7% reduzem de forma significativa as complicações microvasculares, (TYE S C, et al, 2022), a cada 1% em que a HbA_{1C} é reduzida, verifica-se a redução de 14% em desfechos como infarto agudo do miocárdio (IAM) e de 12% nos acidentes vasculares cerebrais fatais e não fatais (ACVs) (LYRA R, et al, 2023).

Os inibidores da proteína cotransportadora de sódio-glicose (iSGLT₂) foram desenvolvidos como agentes redutores da glicose para pacientes com DM₂. Seu mecanismo de ação ocorre no túbulo renal, impedindo a reabsorção de sódio e de glicose pelo organismo, resultando na sua excreção e, consequentemente, na redução da glicemia (JARDINI MJ, et al 2020). Atualmente, sabe-se que os iSGLT₂ apresentam efeitos benéficos comprovados no tocante a saúde cardiovascular de pacientes diabéticos do tipo 2, contudo é fundamental ressaltar que, como qualquer outro medicamento, a Canagliflozina – iSGLT₂ objeto desse estudo – apresenta riscos quanto ao seu uso, como aumento das chances de infecção do trato geniturinário, fratura óssea, amputação, pressão baixa, lesão aguda renal e cetoacidose diabética (LUPSA BC, et al, 2018). Mas, apesar desses, a literatura atual prevê e recomenda o seu uso, especialmente para os diabéticos cardiopatas (JARDINI MJ, et al, 2020). Os estudos acerca dos benefícios cardiovasculares e renais da Canagliflozina teve como marco os estudos Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) e Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study – Renal (CANVAS-R). Esses ensaios clínicos randomizados, realizados com mais de dez mil pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, demonstraram que o uso da Canagliflozina reduziu significativamente os principais eventos cardiovasculares adversos, além de diminuir as hospitalizações por insuficiência cardíaca e retardar a progressão da doença renal (NEAL B, et al., 2017). Apesar de um leve aumento na incidência de amputações observado no estudo CANVAS, os benefícios cardiovasculares e renais se mostraram superiores aos riscos, Diante do exposto, essa revisão integrativa buscou analisar os benefícios à saúde cardiovascular em relação aos possíveis efeitos colaterais do uso da Canagliflozina em pacientes com DM₂.

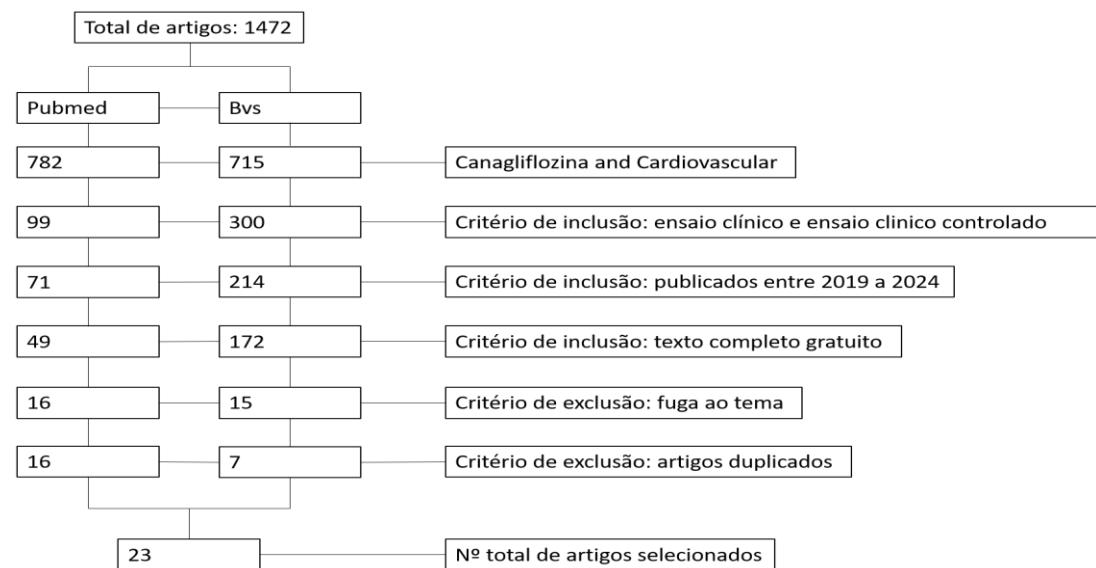
METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executada por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pela bibliografia foi realizada com base nos descritores “cardiovascular” e “canagliflozin”, utilizando o operador booleano “AND”. No estudo, foram incluídos os artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024. Foram selecionados aqueles que eram completos e de acesso gratuito, cujos estudos eram dos tipos ensaios clínicos e ensaio clínico controlado. Foram excluídos manualmente os artigos que não abordavam a temática as repercussões cardiovasculares do uso da canagliflozina em pacientes diabéticos, não eram dos tipos ensaio clínico ou ensaio clínico controlado ou que não tinham embasamento teórico afiado quanto ao tema em estudo e aqueles duplicados nas bases de pesquisa.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1472 trabalhos. Foram encontrados 782 artigos na base de dados PubMed e 715 artigos na BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos na base de dados PubMed e 7 artigos na BVS, sendo que 8 artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: GOMES J E, 2024

Dos 23 artigos selecionados, 1 é ensaio clínico, 1 é ensaio clínico controlado e os outros 21 são análises post hoc de ensaios clínicos (Tabela 1). Dos estudos selecionados, 2 não apresentaram benefícios cardiovasculares com o uso da canagliflozina e 2 relataram efeitos colaterais significativos. Por outro lado, 19 estudos demonstraram benefícios cardiovasculares e renais relevantes, incluindo redução do risco de eventos cardiovasculares – como acidente vascular cerebral não fatal, infarto agudo do miocárdio não fatal e morte cardiovascular – além da redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Também foram observados efeitos cardioprotetores e nefroprotetores, evidenciando que os benefícios superam, na maioria dos casos, os riscos associados ao uso da medicação. Os efeitos adversos mais frequentemente observados foram: aumento do risco de infecção do trato geniturinário, hipotensão, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e, em casos isolados, amputações de membros inferiores. Entretanto, a incidência desses efeitos não foi superior à observada nos grupos placebo na maioria dos estudos, indicando perfil de segurança aceitável.

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

| Autor | Ano | Título | Tipo de estudo | Principais conclusões |
|-----------------------|------|--|---|---|
| M Vaduganathan, et al | 2022 | Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin. | Análise Post Hoc do ensaio clínico CANVAS (N=4330) | O uso de Canagliflozina retarda a elevação dos biomarcadores de estresse miocárdico. |
| A Sarraju, et al | 2022 | Cardiovascular Effects of Canaglizlofin in Relation to Renal Function and Albuminuria. | Análise Post Hoc dos ensaios clínicos CANVA, CANVA-R e CREDENCE (N=14543) | Conforme a TFG diminui e a taxa de albuminúria aumenta, aumenta, também, a ocorrência de Eventos Cardiovasculares. O uso da Canagliflozina atuou de maneira benéfica em todas as faixas de TFG e albuminúria. |
| MJ Jardini, et al | 2020 | Renal, Cardiovascular and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A secondary Analysis of CREDENCE Randomized Trial. | Análise Secundária do ensaio clínico CREDENCE (N=4401) | A Canagliflozina reduz o risco de eventos renais e cardiovasculares independente da TFG, porém tem indicação absoluta em pacientes cuja TFG esteja entre 30-45 ml/min por 1,73m ² As taxas de efeitos colaterais não foram diferentes entre os pacientes usando placebo e aqueles usando a Canagliflozina |
| Yu J, et al | 2021 | Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baselinediuretic use: a post hoc analysis | Análise Post Hoc dos ensaios clínicos CANVAS e CANVAS-R (N=10142) | A terapia com Canagliflozina mostrou grande redução dos eventos cardiovasculares adversos maiores – AVC não fatal, IAM não fatal e morte cardiovascular. Essa redução ficou ainda mais evidente naqueles pacientes em uso |

| | | | | |
|---------------------|------|--|---|---|
| | | from the CANVAS program. | | associado de Canagliflozina com diurético – tiazídico, tiazídico-like e de alça. Não houveram efeitos colaterais decorrentes da combinação supracitada |
| BL Nuen, et al | 2019 | Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from CANVAS Program | Análise Post Hoc dos ensaios clínicos CANVAS e CANVAS-R (N=10142) | A albuminúria é um fator de risco cardiovascular independente. Os resultados da prevenção primária de eventos cardiovasculares foram condizentes com os subgrupos de Albuminúria. Não houve variação na ocorrência de efeitos adversos nos diferentes subgrupos de Albuminúria. |
| JA Spertus | 2022 | The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial | Ensaio clínico controlado (N=448) | O uso da Canagliflozina além de reduzir a hospitalização e a mortalidade por insuficiência cardíaca (IC), melhorou os sintomas subjetivos da IC. |
| T K Young, et al | 2021 | Effects of canagliflozin compared with placebo on major adverse cardiovascular and kidney events in patients groups with different baseline levels of HbA1C, disease duration and treatment intensity: results from the CANVAS Program | Análise Post Hoc dos ensaios clínicos CANVAS e CANVAS-R (N=10142) | A canagliflozina apresenta resultados positivos nos desfechos cardiovasculares, independente da intensidade do tratamento, da duração do diabetes e do nível de HbA1C. |
| A Sezai, et al | 2019 | Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes | Ensaio clínico (N=35) | A canagliflozina demonstrou efeito protetor cardíaco e renal em pacientes com Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. |
| T Sen, et al | 2021 | Association Between Circulating GDF-15 and Cardio-Renal Outcomes and Effect of Canagliflozin: Results From the CANVAS Trial | Análise Post Hoc do ensaio clínico CANVAS (N=4330) | A Canagliflozina reduziu os níveis de GDF-15, porém tal redução não reflete o efeito cardioprotetor da medicação. |
| D M Charytan, et al | 2023 | Cardiorenal protective effects of canagliflozin in CREDENCE according to glucose lowering | Análise Post Hoc do ensaio CREDENCE (N=4395) | Apesar da redução da eficácia da Canagliflozina em pacientes com baixa TFG, os benefícios cardiovasculares se mantêm. |

| | | | | |
|-----------------------|------|---|---|--|
| S C Tye, et al | 2022 | Initiation of the SGLT ₂ inhibitor canagliflozin to prevent kidney and heart failure outcomes guided by HbA ₁ C, Albuminuria and predicted risk of kidney failure | Análise Post Hoc do ensaio clínico CANVAS com pacientes com os níveis de biomarcadores disponíveis (N=3713) | O início do tratamento com a Canagliflozina com base no risco estimado apresenta melhores resultados no tocante à prevenção de eventos cardiovasculares. Não foram observados ganhos significativos na conduta baseada somente nos níveis isolados de HbA ₁ C ou na relação urinária creatinina/albumina. |
| J L Jr Januzzi, et al | 2020 | Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction | Análise Post Hoc do ensaio clínico CANVAS (N=4330) | A Canagliflozina reduziu os níveis de NT-proBNP, que está relacionado com a diminuição da chance de ocorrência de IC. |
| A Tanaka, et al | 2022 | Association between sérum insulin levels and heart failure-related parameters in patients with type 2 diabetes and heart failure treated with canagliflozin: a post-hoc analysis of the randomized CANDLE trial | Análise post hoc de uma população do ensaio clínico CANDLE (N=129) | O tratamento com Canagliflozina reduziu a sobrecarga de insulina e a resistência periférica à ela, melhorando o estado clínico de IC. |
| J Li, et al | 2020 | Mediators of The Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients with Type 2 diabetes | Análise Post Hoc do ensaio clínico CANVAS (N=4330) | Foram identificados 22 marcadores potenciais do efeito da canagliflozina, sendo que alguns se destacavam mais precocemente que outros. Esses marcadores ratificam a eficiência do medicamento na prevenção da insuficiência cardíaca. |
| A Tanaka, et al | 2020 | Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE) | Análise post hoc de uma população do ensaio clínico CANDLE (N=245) | O tratamento com canagliflozina foi associado a hemoconcentração, o que pode estar relacionado com os benefícios clínicos em pacientes portadores de DM2 e IC congestiva. |
| A Tanaka, et al | 2021 | Effect of canagliflozin on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure according to baseline use of glucose-lowering agents. | Análise post hoc de uma população do ensaio clínico CANDLE (N=245) | Apesar da redução do NT-proBNP implicar em benefícios quanto à melhora dos sintomas decorrentes do excesso de volume, não foram observadas relações entre o uso prévio de antidiabéticos e tal redução. O uso da canagliflozina foi associado a melhora da classificação funcional de dispneia da New York Heart Association (NYHA). |
| Y Jie, et al | 2022 | Effects of canagliflozina on | Análise Post Hoc dos estudos | Não foi observada redução de infarto agudo do miocárdio, tanto com supra |

| | | | | |
|---------------------|------|--|---|--|
| | | myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS programme and CREDENCE trial | CANVA, CANVA-R e CREDENCE (N=14543) | desnívelamento de segmento ST (IAMCST) quanto sem supra desnívelamento de segmento ST (IAMSSST), em pacientes fazendo tratamento com canagliflozina. |
| M R Weir, et al | 2022 | Effects of canagliflozin on major adverse cardiovascular events by baseline estimated glomerular filtration rate: Pooled hispanic subgroup analyses from the CANVAS Program and CREDENCE trial | Análise Post Hoc dos estudos CANVA, CANVA-R e CREDENCE (N=14543) | Observou-se a redução do risco total de eventos adversos cardíovasculares maiores em pacientes hispânicos. Houve melhora em todos os subgrupos, sem distinção baseada na TFG. |
| A Serraju, et al | 2020 | Canagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes | Análise Post Hoc dos estudos CANVA, CANVA-R e CREDENCE (N=14543) | Houve redução da glicemia capilar, da pressão sanguínea e do peso corporal. Mostrou-se benefícios significativos em desfechos cardíovasculares. A canagliflozina pode estar associada a efeitos colaterais em grupos com histórico prévio. |
| G Ferrannini, et al | 2022 | Liver function markers predict cardiovascular and renal outcomes in the CANVAS Program | Análise Post Hoc dos ensaios clínicos CANVAS e CANVAS-R (N=10142) | A canagliflozina reduz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca independente dos níveis dos marcadores de função renal. Apesar disso, os níveis elevados de gama glutamil transferase (γ GT) marcam o risco de hospitalização e morte por insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos. A alanina aminotransferase/transaminase pirúvica (ALT/TGP) pode estar relacionada a proteção cardíovascular. |
| E Ferrannini, et al | 2022 | Fasting Substrate Concentration Predicts Cardiovascular Outcomes in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) | Análise post hoc de pacientes com os níveis de biomarcadores disponíveis (N=3581) | A lipólise decorrente do uso da canagliflozina pode estar relacionada com a prevenção da hospitalização decorrente da insuficiência cardíaca. |
| B Xu, et al | 2022 | The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management | Análise Post Hoc dos estudos CANVA, CANVA-R e CREDENCE (N=14543) | Quanto ao risco de AVC ou infarto do miocárdio não fatais, o uso de iSGLT2 não apresentou benefícios. Foram observados efeitos colaterais, principalmente com o uso da canagliflozina, como infecções do trato urinário, fraturas e amputações. |

| | | | | |
|--------------------|------|--|--|--|
| J L Januzzi, et al | 2023 | Cardiorrenal Biomarkers, Canagliflozinn and Outcomes in DiabeticKidney Disease: The CREDENCE Trial | Análise dos participantes do ensaio clínico CREDENCE cujas concentrações de NT-proBNP, de troponina T cardíaca de alta sensibilidade, GDF-15, e de IGFBP7 foram mensurados | A canagliflozina reduziu modestamente a elevação dos biomarcadores que indicam estresse cardíaco |
|--------------------|------|--|--|--|

Fonte: GOMES J E, 2024

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo mostraram que, dos vinte e três selecionados, apenas dois observaram efeitos colaterais, como infecções do trato urinário, fratura e amputações. Porém esses efeitos podem estar associados a grupos com histórico prévio. Há evidências de que as taxas de efeitos colaterais foram as mesmas entre os pacientes usando placebo e aqueles usando Canagliflozina.

Quanto aos estudos que não demonstraram efeito cardiovascular benéfico, destaca-se que não foram observadas redução de infarto agudo do miocárdio, tanto IAMCST quanto IAMSSST em pacientes em uso de Canagliflozina. Um estudo mostrou que houve redução da recorrência de AVC e IAM não fatais em pacientes em uso de iSGLT2 – redução essa reforçada pela sua associação com diuréticos, ao passo que a Canagliflozina não reduz o risco de AVC ou IAM.

Foi observado em vinte e um estudos efeitos cardiovasculares benéficos do uso de Canaglizlozina. Sua indicação absoluta é em pacientes diabéticos cuja taxa de filtração glomerular encontra-se entre 30-45 ml/min por 1,73m², contudo foi demonstrado que o uso da Canagliflozina atuou de maneira benéfica em todas as faixas de TFG e que apesar da redução da eficácia da Canaglizlozina em pacientes com baixa TFG, os benefícios cardiovasculares se mantêm.

Não foram observados ganhos significativos na conduta baseada somente nos níveis isolados de HbA₁C ou na relação urinária creatinina/albumina, melhores resultados foram demonstrados com início de tratamento com a Canagliflozina baseado no risco estimado para prevenção de eventos cardiovasculares, apresentando resultados positivos nos desfechos cardiovasculares, independente da intensidade do tratamento, da duração do diabetes e do nível de HbA₁C.

Ademais, quatro estudos relacionaram o uso de Canagliflozina à Insuficiência Cardíaca. Foi demonstrado a redução da hospitalização e da mortalidade, além de melhorar os sintomas subjetivos da IC, essa melhora pode estar relacionada com a redução da sobrecarga de insulina e a resistência periférica a ela, melhorando o estado clínico e com a lipólise decorrente do uso da Canagliflozina. Uma análise mostrou que a Canagliflozina reduziu os níveis de NT-pro-BNP, que está relacionado com a diminuição da chance de ocorrência de IC. Assim, esses estudos ratificaram o efeito cardioprotetor em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ensaios clínicos fornecem insights valiosos sobre os efeitos da Canagliflozina em diversos desfechos clínicos, com destaque especial para sua influência na insuficiência cardíaca. Embora apenas uma pequena parcela dos participantes tenha experimentado efeitos colaterais, é crucial considerar seu histórico médico individual ao interpretar esses eventos, como sugerido por estudos anteriores. A observação de taxas semelhantes de efeitos colaterais entre os grupos de tratamento e placebo ressalta a importância de uma avaliação abrangente do perfil de segurança da Canagliflozina.

Em relação aos desfechos cardiovasculares, os resultados variaram, mas um aspecto consistente é a associação positiva entre o uso de Canagliflozina e a redução da incidência e gravidade da insuficiência cardíaca. Vários estudos destacaram a redução significativa na hospitalização, mortalidade e melhoria dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, apontando para mecanismos potenciais, como a redução da sobrecarga de insulina, melhoria da resistência periférica à insulina e lipólise induzida pela Canagliflozina. Essas descobertas reforçam a importância da Canagliflozina como uma ferramenta terapêutica promissora não apenas para o controle glicêmico, mas também para a gestão eficaz da insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus.

5162

REFERÊNCIAS

1. CHARYTAN, D. M. et al. Efeitos cardiorenais protetores da Canagliflozina no estudo CREDENCE de acordo com a redução da glicose. *BMJ Open Diabetes Res Care*, v. 11, n. 3, p. e003270, jun. 2023.
2. FALUDI, André Arpad et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira

de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online], v. 109, n. 6 suppl, p. 1-31, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/abc.20170188>>.

3. FERRANNINI, E. et al. Fasting Substrate Concentrations Predict Cardiovascular Outcomes in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS). *Diabetes Care*, v. 45, n. 8, p. 1893-1899, 1 ago. 2022.
4. FERRANNINI, G. et al. Liver function markers predict cardiovascular and renal outcomes in the CANVAS Program. *Cardiovasc Diabetol*, v. 21, n. 1, p. 127, jul. 2022.
5. Izar M, Fonseca F, Faludi A, Araújo D, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). Disponível em: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-19>. Acesso em: 26 de abril de 2024.
6. JANUZZI, J. L. Jr. et al. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Coll Cardiol*, v. 76, n. 18, p. 2076-2085, nov. 2020.
7. JANUZZI, J. L. et al. Cardiorenal Biomarkers, Canagliflozin, and Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The CREDENCE Trial. *Circulation*, v. 148, n. 8, p. 651-660, 22 ago. 2023.
8. JARDINE, M. J. et al. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*, v. 31, n. 5, p. 1128-1139, maio 2020.
9. LI, J. et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *JACC Heart Fail*, v. 8, n. 1, p. 57-66, jan. 2020. 5163
10. LUPSA, B. C.; INZUCCHI, S. E. Use of SGLT₂ inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* [Internet], v. 61, n. 10, p. 2118-25, ago. 2018.
11. Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM₂. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). Disponível em: <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>. Acesso em: 26 de abril de 2024.
12. NEAL, B. et al. *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>. Acesso em 27 de abril de 2024.
13. NEUEN, B. L. et al. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol*, v. 30, n. 11, p. 2229-2242, nov. 2019.
14. SARRAJU, A. et al. Canagliflozin and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *Future Cardiol*, v. 17, n. 1, p. 39-48, jan. 2021
15. SARRAJU, A. et al. Cardiovascular Effects of Canagliflozin in Relation to Renal Function and Albuminuria. *J Am Coll Cardiol*, v. 80, n. 18, p. 1721-1731, nov. 2022.

16. SEZAI, A. et al. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, v. 18, n. 1, p. 76, jun. 2019.
17. SEN, T. et al. Associação entre GDF-15 circulante e desfechos cardio-renais e efeito de Canagliflozina: Resultados do Estudo CANVAS. *J Am Heart Assoc*, v. 10, n. 23, p. e021661, dez. 2021.
18. SPERTUS, J. A. et al. The SGLT₂ inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med*, v. 28, n. 4, p. 809-813, abr. 2022.
19. TANAKA, A. et al. Association between serum insulin levels and heart failure-related parameters in patients with type 2 diabetes and heart failure treated with canagliflozin: a post-hoc analysis of the randomized CANDLE trial. *Cardiovasc Diabetol*, v. 21, n. 1, p. 151, ago. 2022.
20. TANAKA, A. et al. Effect of canagliflozin on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure according to baseline use of glucose-lowering agents. *Cardiovasc Diabetol*, v. 20, n. 1, p. 20-175, set. 2021.
21. TANAKA, A. et al. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Heart Fail*, v. 7, n. 4, p. 1585-1594, ago. 2020.
22. TYE, S. C. et al. Iniciação do inibidor de SGLT₂ canagliflozina para prevenir desfechos de insuficiência renal e cardíaca guiada por HbA_{1c}, albuminúria e risco previsto de insuficiência renal. *Cardiovasc Diabetol*, v. 21, n. 1, p. 194, set. 2022.
23. VADUGANATHAN, M. et al. Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin. *J Am Coll Cardiol*, v. 79, n. 5, p. 432-444, fev. 2022.
24. WEIR, M. R. et al. Effects of canagliflozin on major adverse cardiovascular events by baseline estimated glomerular filtration rate: Pooled Hispanic subgroup analyses from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*, v. 24, n. 1, p. 12-20, 2022.
25. XU, B. et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol*, v. 21, n. 1, p. 21-83, mai. 2022.
26. YOUNG, T. K. et al. Effects of canagliflozin compared with placebo on major adverse cardiovascular and kidney events in patient groups with different baseline levels of HbA_{1c}, disease duration and treatment intensity: results from the CANVAS Program. *Diabetologia*, v. 64, n. 11, p. 2402-2414, nov. 2021.
27. YU, J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline diuretic use: a post hoc analysis from the CANVAS Program. *ESC Heart Fail*, v. 8, n. 2, p. 1482-1493, abr. 2021.
28. YU, J. et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS programme and CREDENCE trial. *Cardiovascular Research*, v. 118, n. 4, p. 1103-1114, mar. 2022.



29. YU, J. et al. Cardiovascular Effects of Canagliflozin in Relation to Renal Function and Albuminuria. *J Am Coll Cardiol*, v. 80, n. 18, p. 1721-1731, nov. 2022.