

DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: RELATO DE CASO

DAPAGLIFLOZINE IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION - CASE REPORT

Marcia Azevedo Caldas¹, Gabriel Barreto Perez², Liliane Ferreira Alexandre², Marya Alice Sardinha Figueiredo²

¹ Professora da Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ - Brasil

² Acadêmico(a) do Curso de Graduação em Medicina - Faculdade de Medicina de Campos

Autor correspondente: Marcia Azevedo Caldas

E-mail: marcia.azcaldas@gmail.com

RESUMO

A Insuficiência cardíaca (IC) é via final comum de várias cardiopatias, com grande impacto socioeconômico no Brasil e no mundo. O objetivo do presente trabalho é relatar a melhora clínica da associação da dapagliflozina ao esquema terapêutico tradicional de paciente com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) de difícil controle clínico durante internação hospitalar. Trata-se de um relato de caso de Mulher, 63 anos, hipertensa, diabética, portadora de doença renal crônica, doença arterial coronária e periférica, internada com IC classe funcional IV (NYHA) - dispneia aos mínimos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema de membros inferiores. Na admissão apresentava PA 130x80mmHg, RCR 3t (B3), FC 89bpm, sopro sistólico mitral +2/6, crepitações bibasais pulmonares. Os achados ecocardiográficos mostraram disfunção sistólica do VE de grau importante devido à hipocinesia difusa com FE de 18%. Durante a internação, apesar da otimização terapêutica, a paciente não apresentava melhora de classe funcional, havendo, em alguns momentos, necessidade de redução de dose de diuréticos e vasodilatadores por conta da deterioração da função renal. Foi associado Dapagliflozina 10 mg ao esquema terapêutico e realizado ajuste diário das demais medicações. Os dias que seguiram foram marcados por melhora clínica dos sintomas, recebendo alta no 23º dia de internação em classe funcional II. O controle clínico da ICFEr, apesar de todo o arsenal terapêutico disponível, ainda é um desafio para muitos especialistas com grande experiência. A evolução clínica da paciente em questão vem ao encontro dos principais achados descritos nos estudos DAPA-HF e DAPA-CKD, que demonstraram menor risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares e redução do risco de agravamento da função renal e de morte por causa renal ou cardiovascular respectivamente. Ao utilizar a Dapagliflozina, a paciente apresentou melhora clínica, após tentativas fracassadas de tratamentos com fármacos convencionais.

Palavras-chave: Dapagliflozina. Doença Renal Crônica. Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is the common end of several heart diseases, with great socioeconomic impact in Brazil and worldwide. To report the clinical improvement of the association of dapagliflozin to the traditional therapeutic regimen of a patient with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) with difficult clinical control during hospitalization. A 63 year old woman, hypertensive, diabetic, with chronic kidney disease, coronary artery disease and peripheral disease, admitted with functional class IV HF (NYHA) - dyspnea on minimal effort, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea and edema of the lower limbs. On admission she presented with BP 130x80mmHg, RCR 3t (B3), HR 89bpm, mitral systolic murmur +2/6, pulmonary bibasilar crackles. Echocardiographic findings showed significant LV systolic dysfunction due to diffuse hypokinesia with EF of 18%. During hospitalization, despite therapeutic optimization, the patient didn't present functional class improvement, with the need at times to reduce the dose of diuretics and vasodilators due to deterioration of renal function. Dapagliflozin 10 mg was associated to the therapeutic scheme and a daily adjustment of the other medications was made. The following days were marked by clinical improvement of symptoms, and the patient was discharged on the 23rd day of hospitalization in functional class II. The clinical control of ICFEr, despite all the available therapeutic arsenal, is still a challenge for many experienced specialists. The clinical evolution of the patient in question is in line with the main findings described in the DAPA-HF and DAPA-CKD studies, which demonstrated a lower risk of worsening of HF or death from cardiovascular causes and reduced risk of worsening of renal function and death from renal or cardiovascular causes, respectively. By using dapagliflozin, the patient showed clinical improvement after failed attempts at conventional drug treatments.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Dapagliflozin. Heart Failure.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear o sangue de maneira adequada ou o faz à custa de altas pressões de enchimento¹. Essa síndrome pode ser causada por alterações cardíacas tanto estruturais quanto funcionais, desencadeando a diminuição do débito cardíaco e/ou elevadas pressões de enchimento em repouso ou no esforço¹. A IC é a via final comum de várias cardiopatias com grande impacto socioeconômico no Brasil e no mundo^{2,3}.

De acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a IC é classificada em IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) quando a FEVE é $\geq 50\%$; IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) quando a FEVE está entre 40 e 49%, IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando abaixo de 40%⁴.

A classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) se baseia no grau de tolerância do paciente ao exercício, alocando-o em quatro classes. Na classe I, o paciente é assintomático; II, apresenta sintomas leves; III, sintomas moderados; IV, sintomas graves presentes até mesmo no repouso⁵.

Uma outra forma de classificação tem por base o grau de desenvolvimento e progressão da doença. Assim, estão classificados como estágio A, aqueles pacientes que apresentam risco de desenvolver IC, sem doença estrutural ou sintoma de IC; como estágio B, aqueles que possuem doença estrutural cardíaca, mas sem sintomas; como estágio C, aqueles pacientes com doença estrutural cardíaca e sintomas prévios ou atuais de IC; como estágio D, aqueles que apresentam sintomas refratários ao tratamento clínico⁶.

O tratamento farmacológico da ICFeR baseia-se na terapia tripla com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) associado à betabloqueadores (BB) e antagonistas mineralocorticoides. Outros fármacos também estão indicados quando o paciente persiste em classe funcional superior ou igual a II e incluem sacubitril-valsartana, ivabradina, nitrato associado à hidralazina e digoxina⁷. Mais recentemente, o estudo Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) evidenciou menor risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares entre aqueles que receberam Dapagliflozina em comparação com placebo, a despeito da presença ou não de diabetes⁸.

OBJETIVO

Relatar a melhora clínica da associação da dapagliflozina ao esquema terapêutico tradicional de paciente com ICFeR de difícil controle clínico durante internação hospitalar.

METODOLOGIA

As informações contidas neste relato foram obtidas através de revisão de prontuário e revisão da literatura médica.

Aspectos éticos: O estudo foi conduzido em cumprimento com as resoluções 196/96 e 251/97 das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

A privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados foram garantidas durante todas as etapas do estudo. O presente relato de caso foi registrado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Campos sob o número CAAE: 48196121.7.0000.5244.

RELATO DE CASO

Mulher, 63 anos, aposentada, divorciada, afrodescendente, natural de Campos dos Goytacazes/RJ. Encaminhada do ambulatório de IC para internação em enfermaria referindo que há um mês vinha apresentando piora do edema de membros inferiores, dispneia aos mínimos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna (DPN). Negava febre, palpitação, dor torácica, uso irregular da medicação. Paciente com diagnóstico de ICFeR, Estágio C há 6 anos, hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 32 anos, diabetes mellitus (DM) há 19 anos, doença arterial coronária uniarterial de artéria descendente anterior submetida à angioplastia com *stent* há 4 anos, doença arterial periférica grave e difusa com úlcera em perna direita de difícil cicatrização; doença renal crônica (DRC) estágio 3b com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 39,3ml/min/1,73m². História de alergia a captopril (angioedema). Ex-tabagista há 28 anos. Histórico familiar de doença arterial coronária (DAC), pai falecido devido a um infarto agudo do miocárdio aos 52 anos. Mãe falecida devido a um câncer gástrico. Possui 3 irmãos, todos portadores de HAS e DM. Fazia uso diário de Losartana 100mg, Carvedilol 50mg, Espironolactona 25mg, Furosemida 40mg, Hidralazina 50mg, Mononitrato de Isossorbida 40mg, Trimeta-

zidina 70mg, Sinvastatina 40mg, AAS 100mg, Clopidogrel 75mg, Insulina NPH 16 unidades.

Ao exame físico da admissão apresentava-se acordada, lúcida, orientada, corada, eupneica em repouso, mas com dispneia aos mínimos movimentos, acianótica, anictérica, afebril. Pressão arterial 130x80mmHg, FC 89bpm, ritmo cardíaco regular em 3 tempos (B3), sopro sistólico mitral +2/6. Ausculta pulmonar com crepitações bibasais. Abdômen depressível, sem visceromegalia palpável, peristalse presente. Membros inferiores com edema importante 4+/4+ até a raiz de coxa, panturrilhas livres, presença de ferida ulcerada em face anterior da perna direita com tecido de granulação, sem sinais de infecção.

A biópsia da úlcera da perna direita realizada há 5 meses era compatível com o diagnóstico de dermatite crônica perivascular, com áreas de melnose, sem sinais de malignidade.

Exames laboratoriais da admissão: hemoglobina 14,2g/dl, hematócrito 40%, 4.400 leucócitos/mm³, 136.000 plaquetas/mm³, glicemia 136mg/dl, ureia 62mg/dl, creatinina 1,6mg/dl, sódio 134mEq/l, potássio 5,0mEq/l, INR (Relação Normalizada Internacional) 1,27, aspartato aminotransferase 29U/L, alanina aminotransferase 30U/L, albumina 3,0g/dl, globulina 3,0g/dl, cálcio sérico corrigido pela albumina 9,4mg/dl. O exame de urina revelou proteinúria ++, urocultura sem crescimento bacteriano.

Eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular (BAV) de 1º grau, bloqueio de ramo esquerdo e sinais de sobrecarga ventricular esquerda (Figura 1). A radiografia de tórax apresentava aumento do índice cardiotorácico e sinais de congestão pulmonar (Figura 2).

Ecocardiograma (Eco) evidenciava dilatação e hipertrofia importante do VE (massa 235g, 8 g/m²), com hipocinesia importante e difusa, diâmetro dias-

tólico de 71mm, diâmetro sistólico 65mm, espessura do septo interventricular de 12mm e da parede posterior de 11mm, FE 18%. Disfunção diastólica importante do VE, padrão reversível. Presença de estase e fluxo lento em VE. Ventrículo direito dilatado (diâmetro diastólico de 31mm) com disfunção sistólica importante. Diâmetro da aorta normal (31mm) e do átrio esquerdo com aumento importante (54mm). Regurgitação mitral importante (secundária), regurgitação aórtica leve, regurgitação tricúspide moderada, pressão sistólica da artéria pulmonar de 70mmHg e Pericárdio normal. Adicionalmente, o ultrassom com Doppler venoso de membros inferiores foi normal.

Optimizada a medicação para ICFer com Furosemida intravenosa (80mg/dia), aumento da dose da Espironolactona (25 para 50mg/dia), da Hidralazina (50 para 75mg/dia) e do Mononitrato de Isossorbida (40 para 80mg/dia). Pesquisadas possíveis causas de descompensação da IC, não sendo evidenciado nenhum fator - infecção, isquemia miocárdica, arritmia ou piora da função renal. Iniciada anticoagulação com varfarina sódica, devido à presença de estase importante em VE evidenciado ao Eco, sendo interpretado como trombo em formação.

Durante a internação, o ajuste da medicação mostrou-se extremamente difícil de ser alcançado. Apesar da paciente apresentar considerável melhora clínica do edema de membros inferiores, ela ainda permanecia com dispneia aos pequenos esforços, ortopneia e DPN, ou seja, em classe funcional IV. Em muitos momentos, houve necessidade de redução da dose dos diuréticos e dos vasodilatadores devido à piora da função renal, provavelmente causada pelo baixo débito cardíaco influenciado pelas mudanças de pré e pós-carga impostas pelos fármacos. Os níveis de ureia, creatinina e TFGe alcançaram valores de 80 mg/dl; 2,5 mg/dl e 22,9 ml/min/1,73m² res-

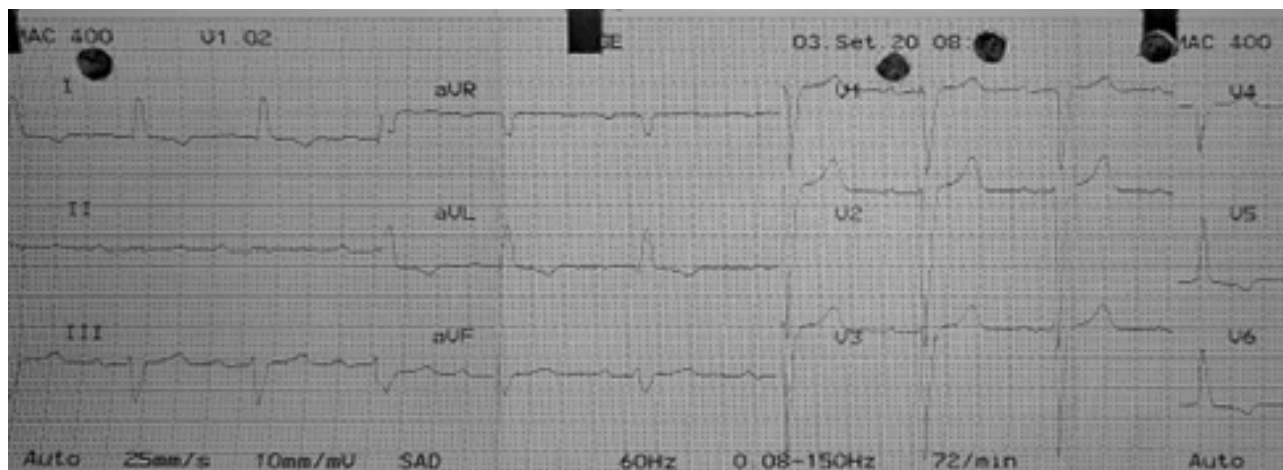


Figura 1 - Eletrocardiograma mostra ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau (intervalo PR 204 ms), bloqueio de ramo esquerdo (QRS 120 ms) e sinais de sobrecarga ventricular esquerda (critério de Cornell - R aVL + S V3 ≥ 20mm).

pectivamente. Os níveis glicêmicos mantiveram-se dentro dos limites de normalidade.

Após 20 dias de internação foi optado pela introdução da dapaglifozina 10 mg ao dia, com avaliação clínica e funcional diária. Os níveis de ureia chegaram a 137 mg/dl, creatinina manteve-se no máximo em 2,5 mg/dl, potássio 5,4 mEq/l, sódio 136 mEq/l. Após 23 dias de introdução da dapaglifozina e ajuste diário e cauteloso de toda a medicação, a paciente apresentou melhora da classe funcional sendo reclassificada como NYHA II, recebendo, assim, alta hospitalar com Losartana 100mg, Carvedilol 75mg, Espironolactona 50mg, Furosemida 60mg, Hidralazina 75mg, Mononitrato de Isossorbida 60mg, Trimetazidina 70mg, Sinvastatina 40mg, Clopidogrel 75mg, Gliclazida 30mg, Dapaglifozina 10mg, Varfarina Sódica 2,5mg diários. Houve também alguma melhora das escórias nitrogenadas com níveis de ureia 87mg/dl, creatinina 1,9mg/dl, potássio 4,8mEq/l.

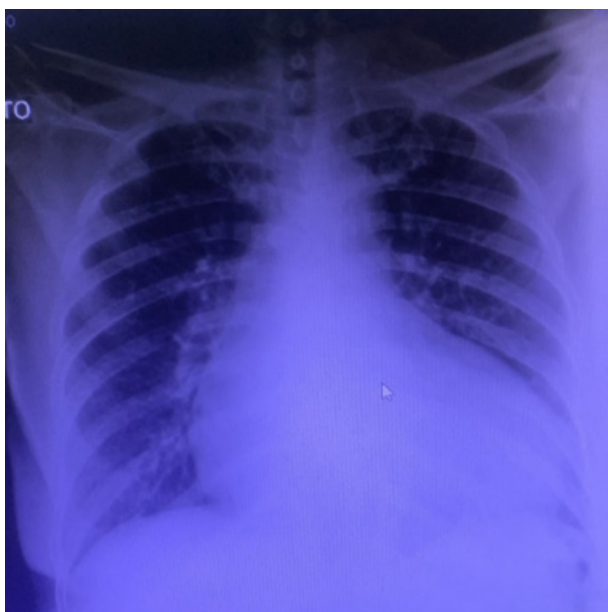


Figura 2 - Radiografia de tórax identifica aumento do índice cardiotorácico e sinais de congestão pulmonar.

DISCUSSÃO

A IC descompensada pode se apresentar de forma aguda ou como exacerbação de quadros crônicos⁹. Esse último é o caso da paciente: insuficiência cardíaca crônica descompensada.

A etiologia da IC no presente caso é hipertensiva associada à cardiopatia isquêmica, que são as causas mais frequentes no Brasil¹⁰.

Em relação ao tratamento da ICFEr, pacientes sintomáticos em classes funcionais II a IV (NYHA) devem receber terapia tripla com IECA (ou BRA), BB

e antagonistas da aldosterona⁷.

Os IECA são um grupo farmacológico que dispõe de comprovados benefícios na evolução de pacientes com ICFEr, tanto no que concerne à morbidade, como à mortalidade e melhora na qualidade de vida. Os BRA têm eficácia comparável e são a alternativa em caso de intolerância ou angioedema aos IECA⁷. Os BB (bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol e nebivolol) também são fármacos de primeira linha no tratamento da ICFEr. Determinam benefícios clínicos com redução de morte por IC, mortalidade global e morte súbita, em adição à redução das taxas de reospitalizações por IC e melhora dos sintomas⁷. Nos pacientes sintomáticos, com disfunção sistólica do VE classes funcionais II a IV, indica-se uso de antagonistas dos receptores mineralocorticoides associados ao tratamento padrão. Essa classe apresenta efeitos incisivos sobre mortalidade e taxas de reospitalização, sendo a espironolactona o fármaco disponível no mercado brasileiro.

A diretriz brasileira de IC define que pacientes que se mantêm sintomáticos, apesar do uso da terapia tripla otimizada, devem receber estratégias terapêuticas adicionais - Sacubitril/Valsartana, Nitrato e Hidralazina, Ivabradina, Digoxina, TRC (terapia de ressincronização cardíaca) e CDI (cardiodesfibrilador implantável)⁷.

O Sacubitril/Valsartana configura uma nova classe terapêutica que atua concomitantemente na endopeptidase neutra e no sistema renina-angiotensina-aldosterona, visto que une Sacubitril (inibidor da Neprilisina) e Valsartana em uma única substância. Com inibição da Neprilisina, a degradação de peptídeos como a bradicinina e os peptídeos natriuréticos é reduzida. É recomendada a troca de IECA/BRA para o Sacubitril/Valsartana nos pacientes com ICFEr que se mantêm sintomáticos, apesar do emprego de doses otimizadas dos bloqueadores neuromonais. Todavia, essa troca está contraindicada em pacientes com história de angioedema, que é o caso da paciente.

O estudo A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) mostrou que a associação Nitrato-hidralazina teve impacto na melhora da qualidade de vida, reduzindo em 33% a taxa de hospitalizações por IC e em 43% a mortalidade total em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA já em tratamento clínico otimizado¹¹. Essa associação pode ainda ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAS, para aqueles que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado e para aqueles que mantêm sinais de resistência periférica elevada¹². Outros fármacos

disponíveis no arsenal terapêutico da IC são a Ivabradina e a Digoxina, que não foram adicionados à prescrição da paciente pelos motivos descritos abaixo.

O uso da Ivabradina está indicada para aqueles casos de IC que apresentam disfunção de VE sintomática e ritmo sinusal no eletrocardiograma com FC \geq 70bpm apesar da terapia otimizada. Os benefícios descritos do uso deste fármaco têm impactado na redução de hospitalização, de morte cardiovascular e morte por IC⁷. No entanto, não se optou pelo uso da medicação, porque a paciente já se encontrava em uso de Carvedilol com FC abaixo de 70bpm. Em relação à Digoxina, optou-se por não-introdução devido à piora da função renal e consequente risco de intoxicação digital, além do fato de não ter efeito na mortalidade¹³.

No presente relato de caso, frente à dificuldade de controle dos sintomas de IC com todo o arsenal farmacológico já instituído, iniciou-se um inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 [SGLT2], a Dapagliflozina baseado nos estudos DAPA-HF e DAPA-CKD. O estudo DAPA-HF incluiu pacientes com IC classe II, III ou IV (NYHA) com fração de ejeção $< 40\%$ para receber Dapagliflozina na dose de 10 mg diariamente ou placebo, além da terapia preconizada. Os resultados demonstraram um menor risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares nos pacientes com ICFeR que receberam a Dapagliflozina, independente da presença ou não de DM⁸.

Por outro lado, o estudo DAPA-CKD incluiu pacientes com TFG de 25 a 75ml/min/1,73m² para receber Dapagliflozina (10mg ao dia) ou placebo. Entre os pacientes com DRC, independentemente da presença ou não de DM, observou-se redução do risco de agravamento da função renal e de morte por causa renal ou cardiovascular¹⁴.

Esses estudos propõem a existência de mecanismos de ação distintos dos fármacos habitualmente usados para explicar os benefícios cardiovasculares das terapias hipoglicemiantes. Sendo assim, além das ações hemodinâmicas e diuréticas associadas aos inibidores de SGLT2, efeitos nos transportadores de íons, metabolismo miocárdico, adipocinas, função vascular e fibrose também foram sugeridos⁸. O espectro coração-rim, onde coração e rins apresentam mecanismos fisiopatológicos interligados, que se somam e interagem de forma bidirecional, talvez explique o quão amplamente os inibidores de SGLT2 podem beneficiar pacientes com insuficiência cardíaca e insuficiência renal.

CONCLUSÃO

Ao utilizar a Dapagliflozina, a paciente apresentou considerável melhora clínica, após tentativas fracassadas de tratamentos com os fármacos convencionais. Não é um medicamento de primeira linha na ICFeR como a terapia tripla (IECA ou BRA, BB e antagonistas da aldosterona), porém nos estudos DAPA apresentou resultados positivos nos pacientes com ICFeR e também naqueles com DRC, quando adicionada à terapia padrão, com ou sem DM.

Dessa forma, é imprescindível que haja cada vez mais estudos a fim de elucidar os mecanismos de ação da Dapagliflozina na ICFeR e na DRC.

REFERÊNCIAS

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(11):949-58.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Writing Group Members. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4): e38-360.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
5. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown; 1994.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1-90.
7. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(3):436539.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995–2008. Doi: 10.1056 / NEJMoa1911303.
9. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MCV et al. I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005;85.
10. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1):3-70.
11. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049–2057. Doi: 10.1056 / NEJMoa042934
12. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103(8):1113-9. Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.028.
13. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33. Doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Rotter RC, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436–1446. Doi: 10.1056/NEJMoa2024816.