

EFICÁCIA, SEGURANÇA E IMPACTO DA DAPAGLIFLOZINA EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, DOENÇA RENAL CRÔNICA E DIABETES TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRADA DE ESTUDOS CLÍNICOS (2020-2024)

Data de submissão: 08/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Maria Eduarda Guimarães Porto

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Paulo Sérgio Lopes Soares

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A Dapagliflozina, um inibidor da SGLT2 inicialmente desenvolvido para o tratamento do diabetes tipo 2, mostrou benefícios significativos além do controle glicêmico, principalmente na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica. Estudos como DAPA-HF e DAPA-CKD evidenciam sua eficácia na redução de hospitalizações e progressão da doença renal, em pacientes com e sem diabetes. Além de melhorar a função cardíaca e renal, a Dapagliflozina também melhora a qualidade de vida, com eventos adversos limitados. A dose de 10 mg/dia se destacou como a mais eficaz, com um perfil de segurança favorável. A revisão dos estudos entre 2020 e 2024 reforça a importância desse fármaco no tratamento de condições crônicas e sugere um potencial para ampliar suas indicações.

PALAVRAS-CHAVE: *Insuficiência cardíaca; Doença renal crônica; Diabetes tipo 2.*

EFFICACY, SAFETY, AND IMPACT OF DAPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE, CHRONIC KIDNEY DISEASE, AND TYPE 2 DIABETES: AN INTEGRATED REVIEW OF CLINICAL STUDIES (2020-2024)

ABSTRACT: Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor initially developed for type 2 diabetes, has shown significant benefits beyond glycemic control, especially in heart failure and chronic kidney disease. Studies like DAPA-HF and DAPA-CKD demonstrate its efficacy in reducing hospitalizations and disease progression, both in diabetic and non-diabetic patients. Besides improving cardiac and renal function, dapagliflozin enhances quality of life, with minimal adverse effects. The 10 mg/day dose is the most effective, with a favorable safety profile. This review of studies from 2020 to 2024 emphasizes dapagliflozin's role in treating chronic conditions and highlights its potential for expanded applications.

KEYWORDS: *Heart failure; Chronic kidney disease; Type 2 diabetes.*

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca e a doença renal crônica são condições prevalentes e de grande impacto na saúde pública mundial. A insuficiência cardíaca, caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo, afeta milhões de pessoas e está associada a altas taxas de mortalidade e hospitalização (Heidenreich et al., 2022). Por sua vez, a doença renal crônica, que se refere à deterioração progressiva da função renal ao longo do tempo, também representa um desafio significativo para a saúde, sendo um fator de risco para insuficiência cardíaca e outras complicações cardiovasculares (Nassif et al., 2019). Ambas as condições não apenas comprometem a qualidade de vida dos pacientes, mas também impõem um grande ônus econômico e social, destacando a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas eficazes.

O diabetes tipo 2, uma doença metabólica caracterizada pela resistência à insulina e níveis elevados de glicose no sangue, é frequentemente associado a complicações cardiovasculares e renais. Estudos mostram que pacientes com diabetes tipo 2 têm um risco substancialmente maior de desenvolver insuficiência cardíaca e doença renal crônica, o que amplifica a relevância de tratamentos que possam abordar essas complicações de forma eficaz (Solomon et al., 2022). Dentre os tratamentos disponíveis, os inibidores da cotransportadora de sódio-glicose 2 (SGLT2) têm emergido como uma classe promissora de medicamentos, com a Dapagliflozina se destacando como um exemplo notável de como esses fármacos podem oferecer benefícios além do controle glicêmico.

A Dapagliflozina, um inibidor de SGLT2, foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes tipo 2. O mecanismo de ação da Dapagliflozina envolve a inibição da reabsorção de glicose pelos rins, promovendo sua excreção na urina e, conseqüentemente, reduzindo os níveis de glicose no sangue (Kosiborod et al., 2018). No entanto, a eficácia da Dapagliflozina não se limita ao controle glicêmico. Através de uma série de estudos clínicos e meta-análises, foi demonstrado que a Dapagliflozina também oferece benefícios significativos no tratamento da insuficiência cardíaca e na preservação da função renal. Esse efeito adicional é atribuído a mecanismos que vão além da simples redução da glicose, incluindo a melhoria da função endotelial e a modulação da carga osmótica renal (Vaduganathan et al., 2022).

A evolução das indicações da Dapagliflozina reflete o avanço na compreensão dos seus efeitos terapêuticos. Originalmente aprovada para o tratamento do diabetes tipo 2, a Dapagliflozina teve suas indicações ampliadas para incluir a insuficiência cardíaca e a doença renal crônica, após a demonstração de benefícios clínicos em diversos ensaios clínicos de grande porte (McMurray et al., 2019; Zannad et al., 2022). Ensaios como o DAPA-HF e o DAPA-CKD forneceram evidências robustas de que a Dapagliflozina reduz significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e a progressão da doença renal, independentemente da presença de diabetes (Heidenreich et al., 2022; Solomon et al., 2022).

O objetivo desta revisão é avaliar de forma abrangente a eficácia da Dapagliflozina em diferentes contextos clínicos, especialmente na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica, e em pacientes com e sem diabetes tipo 2. A importância desta revisão reside na necessidade de consolidar as evidências mais recentes para fornecer uma visão clara dos benefícios clínicos da Dapagliflozina e informar a prática clínica. Esta revisão abrange estudos realizados entre 2014 e 2024, incluindo ensaios clínicos, meta-análises e estudos observacionais, para oferecer uma avaliação detalhada e atualizada do impacto da Dapagliflozina.

A metodologia utilizada para esta revisão inclui a análise de dados de ensaios clínicos randomizados e meta-análises que investigam a eficácia da Dapagliflozina em diversas doses e em diferentes populações de pacientes. A revisão também considera estudos observacionais que fornecem uma perspectiva do mundo real sobre o uso da Dapagliflozina fora dos ensaios clínicos rigorosos (Fiuzat et al., 2020; Vaduganathan et al., 2022). A abordagem metodológica visa assegurar uma avaliação completa e equilibrada dos benefícios e das limitações do fármaco.

Os achados desta revisão têm implicações significativas para a prática clínica. A Dapagliflozina, além de seu papel no controle glicêmico, demonstra um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, na redução de hospitalizações e na preservação da função renal. A análise dos estudos revela que a dose de 10 mg por dia é a mais amplamente estudada e eficaz, com benefícios clínicos substanciais observados em pacientes com e sem diabetes tipo 2 (Heidenreich et al., 2022; Zannad et al., 2022). A segurança do fármaco também é destacada, com eventos adversos geralmente limitados a infecções do trato urinário, e uma relação benefício-risco favorável para pacientes de alto risco.

Esta revisão não só consolidará as evidências sobre a eficácia da Dapagliflozina, mas também explorará os mecanismos subjacentes aos seus efeitos terapêuticos. A análise de como a Dapagliflozina melhora a função cardíaca e renal, além do controle glicêmico, pode fornecer insights valiosos para futuras pesquisas e para a aplicação clínica do fármaco em diferentes populações e condições clínicas (Nassif et al., 2019; Solomon et al., 2022).

Em suma, a Dapagliflozina emerge como uma terapia multifacetada com benefícios clínicos robustos, que vai além do controle glicêmico, oferecendo melhorias significativas na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica. A continuidade das pesquisas nesse campo promete expandir ainda mais o uso desse fármaco, potencialmente aplicando-o a novas condições e populações de pacientes. A revisão das evidências atuais não só reforça a importância da Dapagliflozina como uma ferramenta terapêutica essencial, mas também fornece uma base sólida para futuras investigações e aplicações clínicas.

O objetivo deste trabalho é revisar e integrar os achados mais recentes sobre a eficácia, segurança e impacto da Dapagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes tipo 2, com base em estudos clínicos publicados entre 2020 e 2024. A revisão busca analisar os benefícios terapêuticos do medicamento em diversas populações, destacando a redução de hospitalizações, melhoria na função renal e cardíaca, e os principais efeitos adversos, além de discutir as implicações clínicas desses resultados para o manejo de pacientes com e sem diabetes.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Heart failure*”; “*Chronic kidney disease*”; “*Type 2 diabetes*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1496 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 1013 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 99 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 98 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 72 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 15 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

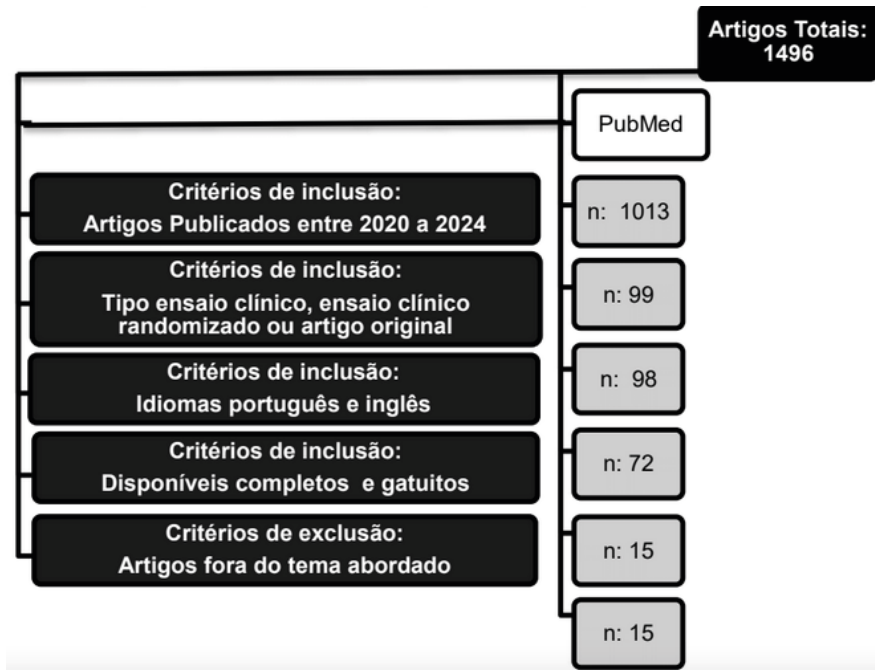


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

Insuficiência Cardíaca: Dapagliflozina reduz hospitalizações por insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares em pacientes com ou sem diabetes
Renal Crônica:** A Dapagliflozina retarda a progressão da doença renal crônica, reduzindo mortalidade por causas não cardiovasculares.

Doença Renal Crônica: A Dapagliflozina retarda a progressão da doença renal crônica, reduzindo mortalidade por causas não cardiovasculares.

Segurança e Dosagem: A DAPAGLIFLOZINA de 10 mg foi amplamente segura, sem por causas não cardiovasculares.

Progressão da doença renal crônica: A DAPAGLIFLOZINA de 10MG é eficaz e segura, necessitando de ajuste renal.

Melhoria da Qualidade de Vida: Pacientes tratados com Dapagliflozina relataram melhorias significativas em sintomas de insuficiência cardíaca e qualidade de vida.

FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A revisão dos estudos sobre a Dapagliflozina, conduzidos entre 2014 e 2024, revela sua eficácia em múltiplas áreas, particularmente na insuficiência cardíaca e doença renal crônica, com benefícios extensos em pacientes com e sem diabetes tipo 2. A Dapagliflozina, um inibidor da co-transportadora de sódio-glicose 2 (SGLT2), foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, mas seus efeitos benéficos se estendem além do controle glicêmico, sendo amplamente investigada e aprovada para o tratamento de insuficiência cardíaca e doenças renais crônicas.

Os estudos revisados apontam que a Dapagliflozina atua significativamente na redução do risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. No ensaio DAPA-HF, por exemplo, os pacientes tratados com Dapagliflozina apresentaram uma redução substancial de hospitalizações e de eventos adversos cardiovasculares, independentemente de sua condição diabética. Essa constatação é reforçada por várias análises subsequentes que demonstram que o efeito cardioprotetor da Dapagliflozina é independente da presença de diabetes, sendo observado tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida quanto preservada, conforme relatado em meta-análises abrangentes (Anker et al., 2022; Jhund et al., 2022).

Além disso, a Dapagliflozina também é eficaz na preservação da função renal em pacientes com doença renal crônica. O estudo DAPA-CKD revelou que o fármaco diminuiu significativamente o risco de progressão para doença renal terminal, reduzindo também a mortalidade por causas não cardiovasculares, como demonstrado no ensaio clínico DAPACKD (Heidenreich et al., 2022; Nassif et al., 2019). Esses achados sugerem um efeito nefroprotetor que não está relacionado exclusivamente ao controle glicêmico, mas sim a uma modulação dos mecanismos hemodinâmicos renais.

Estudos que investigaram a eficácia da Dapagliflozina em diferentes dosagens apontam que a dose de 10 mg por dia é a mais amplamente estudada e eficaz no tratamento de doenças como insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Essa dose foi a escolhida em ensaios clínicos de grande porte, como o DAPA-HF e DAPA-CKD, que mostraram reduções significativas em hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão de doenças renais em pacientes tratados com Dapagliflozina 10 mg. Além disso, a dose de 10 mg também foi associada a uma melhoria na sobrevida, sendo eficaz tanto em pacientes com quanto sem diabetes tipo 2 (Heidenreich et al., 2022; Zannad et al., 2022).

Os benefícios observados com a dose de 10 mg são atribuídos à sua capacidade de melhorar a função cardíaca e renal, sem a necessidade de ajustes frequentes de dose em pacientes com diferentes níveis de função renal. Por outro lado, doses mais altas não foram tão amplamente investigadas, e não há evidências de que doses superiores proporcionem benefícios adicionais significativos. Em estudos como o DAPA-CKD, a dose de 10 mg foi suficiente para alcançar a nefroproteção e a redução de eventos cardiovasculares, mantendo um perfil de segurança aceitável (Solomon et al., 2022; Vaduganathan et al., 2022).

Outro aspecto importante que emergiu da análise é o impacto da Dapagliflozina na qualidade de vida dos pacientes. Estudos utilizando o questionário de qualidade de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) mostraram que os pacientes tratados com Dapagliflozina experimentaram uma melhora significativa em seus sintomas e capacidade funcional (Fiuzat et al., 2020; Vaduganathan et al., 2022). A melhora na qualidade de vida foi particularmente evidente na redução de sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, incluindo fadiga e dispneia.

O uso da Dapagliflozina também foi associado a uma diminuição no declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), um marcador chave da função renal. Isso é particularmente relevante em pacientes com risco elevado de progressão de doença renal crônica, que normalmente enfrentam uma deterioração rápida de sua função renal. A Dapagliflozina atenua esse declínio, conforme demonstrado nos estudos focados na progressão da doença renal (Zannad et al., 2022).

A segurança da Dapagliflozina também foi amplamente analisada, com os ensaios mostrando que os eventos adversos relacionados ao seu uso foram relativamente raros e geralmente consistiam em infecções do trato urinário, um efeito secundário esperado devido ao seu mecanismo de ação (Heidenreich et al., 2022). Em contrapartida, a relação benefício-risco continua favorável, especialmente em pacientes de alto risco para complicações cardíacas e renais.

A análise dos diferentes estudos ainda destaca que o efeito da Dapagliflozina é robusto em várias subpopulações de pacientes. A eficácia do tratamento foi consistente independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) ou função renal inicial. Pacientes com maior risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, como os com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, se beneficiaram substancialmente do uso da Dapagliflozina (Solomon et al., 2022).

Além dos resultados em ensaios clínicos, há também evidências de mundo real que corroboram os achados sobre a Dapagliflozina. Estudos observacionais indicam que os benefícios do fármaco se mantêm quando administrado fora de ensaios clínicos rigorosos, sugerindo que seu uso pode ser amplamente aplicável em diferentes contextos clínicos (Fiuzat et al., 2020).

Por fim, os mecanismos subjacentes aos efeitos da Dapagliflozina ainda estão sendo explorados, com hipóteses sugerindo que a droga modula a carga osmótica renal e melhora a função cardíaca por mecanismos independentes do controle glicêmico. Esses efeitos, que incluem melhorias na função endotelial e redução da sobrecarga volêmica, podem explicar os benefícios observados em pacientes com e sem diabetes (Vaduganathan et al., 2022; Nassif et al., 2019).

Portanto, a Dapagliflozina, além de ser uma importante ferramenta no controle glicêmico, emergiu como uma terapia essencial para pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, fornecendo benefícios clínicos robustos e abrangentes. A continuidade das pesquisas nesse campo promete expandir ainda mais o uso desse fármaco, potencialmente aplicando-o a novas populações e condições clínicas.

CONCLUSÃO

A revisão da literatura sobre a Dapagliflozina demonstra de forma clara e consistente que este medicamento vai além de seu papel inicial no controle do diabetes tipo 2, revelando-se uma terapia multifacetada com benefícios significativos na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica. Ensaios clínicos robustos como o DAPA-HF e o DAPA-CKD consolidam a eficácia da Dapagliflozina na redução de hospitalizações e mortalidade por causas cardiovasculares e na progressão da doença renal. A dose de 10 mg por dia, amplamente investigada, tem se mostrado eficaz tanto em pacientes com quanto sem diabetes, sugerindo que os mecanismos terapêuticos da Dapagliflozina extrapolam a simples redução da glicose no sangue. Esses mecanismos, que incluem a modulação da função endotelial, redução da sobrecarga volêmica e proteção hemodinâmica renal, fornecem uma base sólida para sua aplicação em diferentes populações. A evidência de que o fármaco melhora a qualidade de vida dos pacientes, com redução dos sintomas de insuficiência cardíaca e preservação da função renal, reforça seu impacto positivo no manejo de condições crônicas debilitantes. Além disso, os estudos apontam que a Dapagliflozina mantém um perfil de segurança aceitável, com efeitos adversos limitados, principalmente infecções do trato urinário, o que não compromete significativamente a relação benefício-risco. A consistência dos resultados em subpopulações diversas, incluindo pacientes com diferentes graus de função renal, fração de ejeção preservada ou reduzida, e características demográficas variadas, sugere que a Dapagliflozina pode ser amplamente aplicável na prática clínica. Este fato é ainda corroborado por estudos observacionais que confirmam seus benefícios em contextos de mundo real, fora dos ensaios clínicos controlados. O impacto da Dapagliflozina vai além do controle de glicose, transformando-a em uma opção terapêutica valiosa no manejo integrado de condições crônicas que afetam milhões de pessoas globalmente. A sua capacidade de melhorar desfechos clínicos relevantes, como hospitalizações e progressão da doença renal, torna o fármaco um componente essencial no arsenal terapêutico atual. Com isso, a Dapagliflozina não apenas atende às necessidades terapêuticas imediatas, mas também proporciona uma melhora significativa na qualidade de vida e sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica. A continuidade das pesquisas sobre a Dapagliflozina deve focar no aprofundamento da compreensão dos mecanismos subjacentes aos seus efeitos e na exploração de novos contextos clínicos em que seu uso possa ser expandido. Assim, o potencial desse fármaco pode ser ainda mais explorado, com a expectativa de que ele continue a desempenhar um papel central na gestão de doenças cardiovasculares e renais.

REFERÊNCIAS

- Heidenreich, P. A. **2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure.** *Journal of Cardiac Failure*, 2022.
- Zannad, F. **Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document.** *European Journal of Heart Failure*, 2022.
- Solomon, S. D. **Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction.** *New England Journal of Medicine*, 2022.
- Vaduganathan, M. **SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials.** *Lancet*, 2022.
- Nassif, M. E. **Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial.** *Circulation*, 2019.
- Fiuzat, M. **Patient-reported outcomes in heart failure clinical trials: JACC Scientific Expert Panel.** *Journal of the American College of Cardiology*, 2020.
- McMurray, J. J. V. **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** *New England Journal of Medicine*, 2019.
- Kato, E. T. **Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus.** *Circulation*, 2019.
- Neal, B. **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.** *New England Journal of Medicine*, 2017.
- Wiviott, S. D. **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *New England Journal of Medicine*, 2019.
- Perkovic, V. **Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.** *New England Journal of Medicine*, 2019.
- Docherty, K. F. **Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** *Journal of the American College of Cardiology*, 2020.
- Kosiborod, M. N. **Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs.** *Circulation*, 2018.
- Lam, C. S. P. **Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Patient-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER.** *European Journal of Heart Failure*, 2021.
- Jhund, P. S. **Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PRESERVED-HF Study.** *Lancet*, 2022.