

Artigo

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**EFFICACY AND SAFETY OF DAPAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF
TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

Igor Queiroz Macêdo Barbosa¹
Rosimery Cruz de Oliveira Dantas²

Resumo: O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica com alta incidência global. A dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), tem ganhado destaque como opção terapêutica no tratamento do DM2 devido aos seus efeitos hipoglicemiantes e benefícios metabólicos adicionais, como a perda de peso e redução da pressão arterial. Objetivou-se investigar a eficácia e segurança da dapagliflozina no tratamento do DM2. Trata-se de uma revisão integrativa realizada em pares e em computadores distintos. As buscas foram feitas nas bases de dados Pubmed, Web of Science e SCOPUS. Foram encontrados 13 artigos, cujos conteúdos foram agrupados em 3 temas e 5 categorias que mostraram os efeitos, benefícios e segurança da dapagliflozina. Conclui-se que a dapagliflozina tem um papel fundamental no tratamento do DM2, abrangendo um controle glicêmico eficaz e contribuição para a perda de peso, além disso, apresenta proteção renal e cardíaca que são efeitos imprescindíveis na abordagem das complicações associadas à doença.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Dapagliflozina; Eficácia; Segurança.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease with a high global incidence. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitor, has

¹ Graduando em Medicina, na UFCG

² Enfermeira. Doutora. Docente da Universidade Federal de Campina Grande/Centro de Formação de professores. Líder do Grupo de Pesquisa Universo do Envelhecimento Humano CNPq/UFCG/UAENF e membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde Pública CNPq/UFCG/UAENF. E-mail: rosimery.cruz@professor.ufcg.edu.br.



Artigo

gained prominence as a therapeutic option in the treatment of T2DM due to its hypoglycemic effects and additional metabolic benefits such as weight loss and reduction in blood pressure. The objective was to investigate the efficacy and safety of dapagliflozin in the treatment of T2DM. This is an integrative review conducted collaboratively and on separate computers. Searches were performed in the PubMed, Web of Science, and SCOPUS databases. Thirteen articles were found, and their contents were grouped into 3 themes and 5 categories that demonstrated the effects, benefits, and safety of dapagliflozin. It is concluded that dapagliflozin plays a fundamental role in the treatment of T2DM, encompassing effective glycemic control and contribution to weight loss. Additionally, it provides renal and cardiac protection, which are essential effects in addressing complications associated with the disease.

Keywords: Diabetes Mellitus; Dapagliflozin; Efficacy; Safety

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica e metabólica, de alta prevalência em todo o mundo, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) devido a resistência à insulina. Estima-se que cerca de 537 milhões de adultos sejam afetados pelo DM2 globalmente, e esse número tende a aumentar nos próximos anos, fato que representa um desafio significativo para a saúde pública (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

Fisiopatologia do diabetes tipo 2 envolve uma combinação de resistência à insulina e disfunção das células beta pancreáticas. A resistência à insulina ocorre quando as células do corpo não respondem adequadamente à ação da insulina, levando a uma captação reduzida de glicose pelas células (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020).

A combinação de resistência à insulina e redução da secreção de insulina pelas células beta resulta em hiperglicemia persistente, prejudicando a regulação normal da glicose no sangue, em um ciclo permanente, que pode se agravar pela própria condição orgânica, a exemplo da obesidade. Para sanar tal condição se faz necessário a instalação de uma abordagem adequada.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO
2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-2

Páginas 25 a 44

Artigo

Um manejo eficaz do DM2 é fundamental para minimizar o risco de complicações crônicas, tais como doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e nefropatia. Em geral, a abordagem terapêutica para o DM2 envolve uma combinação de mudanças no estilo de vida, dieta adequada, atividade física regular e perda de peso, além do uso de medicamentos hipoglicemiantes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020).

Nos últimos anos, a dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), tem ganhado destaque como uma opção terapêutica no tratamento do DM2. Tal fármaco atua inibindo seletivamente o SGLT2 nos túbulos renais, reduzindo a reabsorção de glicose e promovendo a excreção renal de glicose (WILDING *et al.*, 2013). Este medicamento está associado à perda de peso significativa, redução da pressão arterial e melhoria da função cardíaca. Esses efeitos adicionais podem ser atribuídos, em parte, à sua ação diurética, que promove a eliminação de glicose e sódio pela urina, com redução da carga hídrica corporal (ZINMAN *et al.*, 2015. WIVIOTT *et al.*, 2019).

Diante do crescente número de pacientes que enfrentam o DM2, conjuntamente com aumento no uso da dapagliflozina como tratamento, é crucial realizar uma análise aprofundada da eficácia e segurança deste medicamento. Sabendo que, trata-se de uma doença crônica, essas alterações são de grande importância clínica, pois refletem no controle glicêmico, a melhoria metabólica e os potenciais efeitos colaterais do tratamento com dapagliflozina, o que pode impactar em um melhor prognóstico e sobrevida do paciente (Zelniker *et al.*, 2019; Nauck *et al.*, 2017), além disso, permite uma avaliação abrangente da segurança deste medicamento (COSTA *et al.*, 2014).

Para tanto, esse artigo buscou responder às seguintes questões: Quais impactos da dapagliflozina na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com DM2, tanto em mono como em multiterapia? Quais os benefícios da dapagliflozina em comparação com outras terapias? Qual a segurança da sua administração em pacientes com DM2?

Para alcançar tal propósito, objetivou-se, por intermédio de uma revisão integrativa, investigar a eficácia e segurança da dapagliflozina no tratamento do DM2, para dessa forma, contribuir para o entendimento da dapagliflozina, fornecendo evidências sólidas que possam subsidiar decisões clínicas.



Artigo

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que se apresenta como uma abordagem metodológica robusta e confiável, permitindo a integração e síntese dos resultados de estudos clínicos relevantes. Tais resultados, estando voltados para a redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) perda de peso, mudanças no perfil lipídico, controle da pressão arterial e a ocorrência de eventos adversos.

Para definição da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PICO, caracterizada por quatro elementos indispensáveis para que a pesquisa: P (população ou problema - Diabetes); I (intervenção proposta - uso da dapagliflozina); C (controle ou comparação - outras terapias) e O (desfecho, resultado esperado - efeitos, benefícios e segurança) (STONE, 2002).

Para tanto se buscou responder às seguintes questões: Quais impactos da dapagliflozina no tratamento dos pacientes com DM2, tanto em mono como em multiterapia? Quais os benefícios da dapagliflozina em comparação com outras terapias? Qual a segurança da sua administração em pacientes com DM2?

Para responder as perguntas que norteiam esse artigo, foi realizada uma busca de artigos por meio de uma dos artigos foi conduzida nas bases de dados científicas PubMed, Scopus e Web of Science, a partir da utilização dos termos combinados com os operadores booleanos: "dapagliflozina" OR "Forxiga" AND "diabetes mellitus tipo 2" or "Diabetes" AND "Intervenções OR tratamento" AND "polifarmácia" OR "multidrogas" AND "Proteção OR segurança" AND "Eficácia" e suas variações em inglês. A busca foi realizada em pares, em momento simultâneo em computadores distintos, tendo uma terceira pessoa para análise final.

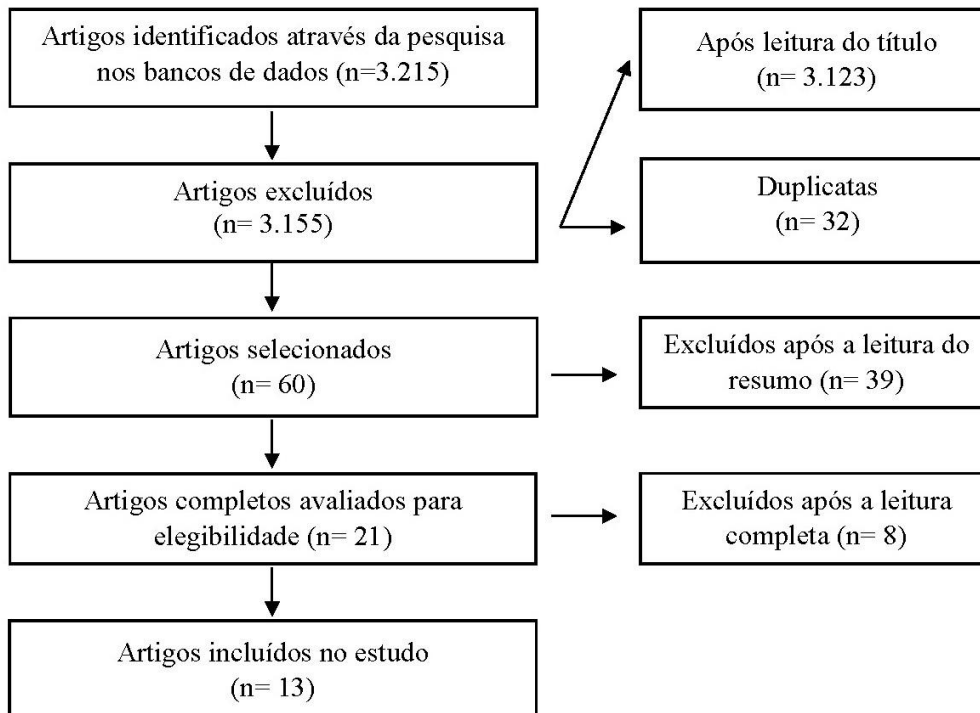
Os critérios de inclusão adotados foram: estudos publicados em revistas científicas revisadas por pares, ensaios clínicos, disponíveis em inglês, espanhol ou português, acesso *free*, publicado nos últimos cinco anos e envolvendo pacientes com DM2. Os critérios de exclusão foram: duplicidade de artigos nas bases, dapagliflozina como intervenção secundária, amostras de tamanho muito reduzido, Trabalho de Conclusão de Curso, resumos e projetos de pesquisa.

Após concluída a busca, que resultou em 13 artigos, para melhor elucidação desse processo se adotou a figura do PRISMA como norte para construção da Figura 1, adaptada ao modelo.



Artigo

Figura 1 - Processo de seleção dos artigos para a revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

A análise qualitativa dos estudos, seguindo a proposta de Bardin (2011), segundo a similaridade dos conteúdos, possibilitou a construção de Temas e suas respectivas categorias. Para tanto, adotou-se a leitura flutuante, com agrupamento das informações.

RESULTADOS

A busca resultou em 13 artigos elegíveis, dos quais 09 foram da PubMed, 02 da Scopus e 02 Web of Science. Se constituíram estudos dos tipos randomizado, duplo-cego e meta-análise. A média amostral foi de 1607,7143. Durante a pesquisa, notou-se uma



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-2

Páginas 25 a 44

Artigo

carência de produção científica acerca da dapagliflozina no Brasil, fato que pode ser atribuído à introdução relativamente recente do medicamento no mercado brasileiro.

A maioria dos estudos elegíveis foi conduzida em outras regiões do mundo, ressaltando a importância de preencher essa lacuna de conhecimento por meio de investigações científicas específicas no contexto brasileiro.

A partir da leitura e da similaridade temática foram construídos três Temas e cinco categorias temáticas. A distribuição se deu segundo o título, autor/ano e desfechos, conforme disposto no Quadro 1.

Quadro 1 - Distribuição de estudos conforme autoria/ano de publicação, título, objetivo e resultados.

Título	Autor(es)/Ano	Resultados
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.	HEERSPINK et al, 2020	Entre os pacientes com doença renal crônica, independentemente da presença ou ausência de diabetes, o risco de um declínio na taxa de filtração glomerular estimada de pelo menos 50%, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares foi significativamente menor com dapagliflozina do que com o placebo.
Efficacy and Safety of Dapagliflozin versus Liraglutide in Patients with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China	ZHAOHU et al., 2022	A liraglutida e a dapagliflozina tiveram fortes efeitos hipoglicêmicos em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes tipo 2 no início da pandemia de COVID-19. A dapagliflozina pode ser benéfica para melhorar os níveis de pressão arterial sistólica (SBP) e de colesterol LDL (LDL-C); entretanto, pesquisas adicionais são necessárias para confirmar isso.



Artigo

Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial	OYAMA et al., 2022	A dapagliflozina consistentemente reduziu o risco de resultados cardiovasculares e renais, independentemente do uso prévio de diversos medicamentos cardiovasculares, sem interação de tratamento para eventos de segurança relevantes. Esses dados demonstram o benefício clínico e a segurança da dapagliflozina em uma ampla gama de pacientes com diabetes tipo 2, independentemente da terapia prévia.
A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study	SCOTT et al., 2018	Em pacientes com diabetes tipo 2, insuficiência renal leve e controle glicêmico inadequado com metformina ± sulfonilureia, o tratamento com sitagliptina resultou em uma melhoria maior no controle glicêmico em comparação com dapagliflozina, e foi geralmente bem tolerado.
Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials	FENG et al., 2020	A dapagliflozina consistentemente reduziu o risco de resultados cardiovasculares e renais, independentemente do uso prévio de diversos medicamentos cardiovasculares, sem interação de tratamento para eventos de segurança relevantes. Esses dados demonstram o benefício clínico e a segurança da dapagliflozina em uma ampla gama de pacientes com diabetes tipo 2, independentemente da terapia prévia.



Artigo

<p>Efficacy and Safety of Dapagliflozin versus Liraglutide in Patients with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China</p>	<p>ZHAOHU et al., 2019</p>	<p>A monoterapia com dapagliflozina foi bem tolerada e eficaz na redução dos níveis de HbA1c, glicemia de jejum (FPG) e peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, sem aumentar o risco de hipoglicemia, embora possa aumentar o risco de infecções do trato urinário e infecções do trato genital.</p>
<p>SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials</p>	<p>ZELNIKER et al., 2019</p>	<p>Os inibidores do SGLT2 apresentam benefícios moderados em eventos cardiovasculares adversos ateroscleróticos importantes, que parecem ser limitados a pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. No entanto, eles apresentam benefícios significativos na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na progressão da doença renal, independentemente da presença de doença cardiovascular aterosclerótica ou de histórico de insuficiência cardíaca.</p>



Artigo

The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics	WHEELER et al., 2020	Participantes com uma ampla gama de doenças renais subjacentes que recebem terapia de bloqueio do sistema renina-angiotensina foram inscritos no ensaio DAPA-CKD. O ensaio examinará a eficácia e segurança da dapagliflozina em participantes com Estágios 2-4 de DRC e albuminúria aumentada, com e sem DM2.
Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study	FIORETTO et al., 2018	Os resultados deste estudo apoiam o perfil positivo de benefício/risco da dapagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica estágio 3A.
Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes	MÜLLER-WIELAND et al., 2019	Dapagliflozina, saxagliptina e metformina melhoraram o controle glicêmico em comparação com glimepirida mais metformina; a adição apenas de dapagliflozina mostrou eficácia semelhante à da glimepirida. Ambos os regimes de dapagliflozina reduziram o peso corporal e a pressão arterial sistólica, com uma menor incidência de hipoglicemia em comparação com a glimepirida.



Artigo

Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes According to Baseline Blood Pressure: Observations From DECLARE-TIMI 58 Trial	FURTADO,et al., 2022	Em pacientes com DM2 com risco elevado de doença cardiovascular aterosclerótica, a dapagliflozina reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e desfechos renais independentemente da Pressão arterial (PA) basal, sem diferença nos eventos adversos de interesse em qualquer nível de PA basal. Esses resultados indicam que a dapagliflozina oferece benefícios cardiorenais em pacientes com DM2 e alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, independentemente da pressão arterial basal.
Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial	WAIJER et al., 2022	Os benefícios consistentes da dapagliflozina nos resultados renais e cardiovasculares em todas as categorias de classificação de risco da KDIGO indicam que a dapagliflozina é eficaz e segura em um amplo espectro de gravidade da doença renal.
Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: Results from a 52-	FRIAS et al., 2020	Comparada à glimepirida, a adição simultânea de DAPA (dapagliflozina) + SAXA (saxagliptina) melhorou significativamente o controle glicêmico, o peso corporal e outros parâmetros metabólicos em pacientes com controle inadequado sob metformina.



Artigo

week, randomized, active-controlled trial		
---	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Tema 1 - Efeitos

Os efeitos causados pela dapagliflozina desempenham um papel de suma importância para o tratamento do DM2, pois além de ser uma abordagem eficaz para o controle glicêmico, contribui para a perda de peso, e, conseqüentemente, uma melhor gestão da doença. Esses efeitos representam pilares no tratamento do diabetes. A manutenção de glicemia normal é essencial para prevenir complicações agudas e crônicas, assim como a retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. Concomitante a isso, a redução de peso contribui não apenas para a sensibilidade à insulina, mas também para diminuir a pressão arterial e níveis de colesterol, fatores que são diretamente associados ao controle da doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

Categoria 1 - Controle da glicemia

É próprio de todo tratamento para DM2 a busca do controle glicêmico, e se pode observar tal efeito com os estudos desenvolvidos com o uso da dapagliflozina. Todos os estudos incluídos neste artigo mostraram uma melhora nos níveis glicêmicos nos pacientes em tratamento com a dapagliflozina. As pesquisas conduzidas por Heerspink et al. (2020), Scott et al. (2018) apontam para uma melhora nos níveis da glicemia em jejum nos pacientes, assim como Feng et al. (2020) que confirmaram a consistente capacidade da dapagliflozina em reduzir os níveis de HbA1c e glicemia de jejum e Zhaohu et al. (2019) destacam o forte efeito hipoglicêmicos em pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes tipo 2, destacando sua relevância durante a pandemia de COVID-19. Além disso, Frias et al. (2020) salientaram que a adição conjunta de dapagliflozina e



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-2

Páginas 25 a 44

Artigo

saxagliptina superou a glimepirida em melhorar significativamente o controle glicêmico. A dapagliflozina oferece uma abordagem inovadora ao tratamento do diabetes, pois ao reduzir a reabsorção de glicose e promover sua eliminação através da urina, faz com que sua ação seja uma opção medicamentosa muito eficaz.

Categoria 2 - Perda de peso

A perda de peso desempenha um papel crucial no tratamento do diabetes, contribuindo para a otimização do controle glicêmico e redução de fatores de risco associados à doença, como a resistência à insulina e complicações cardiovasculares. Zelniker et al. (2019) destacaram a capacidade dos inibidores do SGLT2, incluindo a dapagliflozina, de reduzir peso corporal, além de melhorar eventos cardiovasculares e renais. Müller-Wieland et al. (2019) corroboram com esses resultados ao mostrarem como a combinação de dapagliflozina e saxagliptina levou à redução do peso corporal e pressão arterial sistólica em comparação com a glimepirida bem como em induzir perda de peso, aspecto importante na gestão do diabetes tipo 2.

Tema 2 – Benefícios

Muitas das vezes as drogas são vistas com o único propósito de tratar uma doença, porém, não é raro acontecer de apresentar benefícios não almejados, mas que se constituem efetivos para uma melhor qualidade de vida e gestão da saúde.

Categoria 1 – Nefroproteção

A nefroproteção proporcionada pelo medicamento se mostra de grande importância para os pacientes, uma vez que o DM2 está frequentemente associado a complicações renais. A capacidade da dapagliflozina de reduzir o declínio da função renal contribui para um melhor prognóstico. Heerspink et al. (2020) destacaram que a dapagliflozina reduziu o risco de doença renal em estágio terminal e declínio na taxa de filtração glomerular estimada, independentemente da presença de diabetes. Fioretto et al. (2018) e Scott et al. (2018) ressaltaram a eficácia da dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença renal crônica estágio 3^a, e ainda salientam a importância da dapagliflozina no contexto cardiovascular e renal, como uma opção terapêutica vantajosa para pacientes



Artigo

com DM2 e Doença Renal Crônica (DRC), ao abordar simultaneamente fatores de risco cardiovascular e complicações renais.

Zelniker et al. (2019) apontam como benefícios dos inibidores do SGLT2 na prevenção primária e secundária de desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com DM2, a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal, independentemente da presença de doença cardiovascular aterosclerótica. Waijer et al. (2022) expandiram essa observação, enfatizando os benefícios da dapagliflozina em todas as categorias de classificação de risco da KDIGO, evidenciando a eficácia e segurança da dapagliflozina em um amplo espectro de gravidade da doença renal.

Categoria 2 – Cardioproteção

A capacidade da dapagliflozina de oferecer cardioproteção também assume um papel de destaque na abordagem ao DM2, considerando as frequentes complicações cardiovasculares associadas à doença. Há evidências substanciais de que a dapagliflozina reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos importantes, como hospitalizações (Zelniker et al., 2019) O trabalho de Furtado et al. (2022) demonstrou que a dapagliflozina reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e melhorou os desfechos renais em pacientes com alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, independente da pressão arterial basal. Adicionalmente, Zelinker et al. (2019) concluíram que os inibidores do SGLT2, incluindo a dapagliflozina, apresentaram benefícios significativos na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na progressão da doença renal, independentemente da presença de doença cardiovascular aterosclerótica.

Tema 3 – Segurança

A segurança da dapagliflozina é um elemento crucial ao considerar sua aplicação no tratamento de DM2. Nenhum dos estudos avaliados apresentou dados que questionem a segurança do medicamento, tendo a mesma se mostrado segura consistentemente.

Categoria 1 - Interações medicamentosas

No contexto do tratamento para o DM2, é essencial considerar as interações medicamentosas ao prescrever a dapagliflozina, uma vez que a polifarmácia está presente



Artigo

na maioria dos pacientes portadores da doença. Dados de estudos, como aqueles conduzidos por Oyama et al. (2022), sugerem que a dapagliflozina é bem tolerada e eficaz no controle glicêmico em pacientes com DM2, especialmente quando combinada com outros medicamentos. No entanto, uma análise cautelosa das possíveis interações medicamentosas deve ser considerada durante o tratamento com dapagliflozina. Ainda assim, apesar do medicamento ter apresentado consistentemente segurança, é notado que mais estudos são necessários para a avaliação de possíveis interações com outros agentes hipoglicemiantes e terapias relacionadas à doença renal (WAIJER et al., 2022; ZELNIKER et al., 2019)

DISCUSSÃO

A dapagliflozina apresenta uma vasta gama de benefícios, e se torna crucial seu entendimento, considerando que o DM2 é um condição multifacetada e de prevalência de diversas comorbidades. Os estudos de Araki et al. (2016) e Zaccardi et al. (2016) revelaram que a dapagliflozina é eficaz na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), com uma média de redução de 0,71% quando administrada em monoterapia e uma redução ainda maior quando combinada com outros agentes hipoglicemiantes. Esses achados são consistentes com os resultados de outros estudos, que também observaram uma significativa diminuição da HbA1c com o uso da dapagliflozina (ZELNIKER et al., 2019). Além disso, o estudo de Kaku et al. (2013) demonstrou resultados semelhantes ao avaliar a eficácia e segurança da dapagliflozina como monoterapia para o controle do DM2 em pacientes com controle glicêmico inadequado, fornecendo uma perspectiva adicional sobre seus efeitos redutores da HbA1c, mesmo sendo utilizado como escolha terapêutica isolada.

Sabe-se que o controle efetivo da glicemia se faz com mudanças de hábitos de vida, associado ao tratamento medicamentoso, e tal combinação traz outros benefícios, a exemplo da redução de peso, que por sua vez reduz o risco metabólico, e isso se pode observar a partir dos estudos da revisão. Zaccardi et al. (2016) relataram uma perda de peso média de cerca de 2 kg em pacientes tratados com dapagliflozina. Esse efeito pode ser especialmente relevante para pacientes com DM2 que apresentam excesso de peso ou obesidade.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO
2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-2

Páginas 25 a 44

Artigo

Além disso, os efeitos benéficos da dapagliflozina na função renal e na redução de eventos adversos cardiovasculares são relevantes para a gestão global do DM2, especialmente considerando a alta prevalência de doenças renais e cardiovasculares nesses pacientes.

Em relação à ação nefroprotetora, a importância do medicamento é notável, especialmente considerando a alta prevalência de complicações renais nessa população. A ação inovadora da dapagliflozina ao agir na via de reabsorção de glicose nos rins, resultando em glicosúria, contribui com a diminuição da sobrecarga glicêmica nos glomérulos, o que se traduz em um retardo da progressão da doença renal. O estudo DERIVE apoiou o perfil positivo de benefício/risco da dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença renal crônica em estágio 3A, na redução de eventos renais adversos em pacientes com DRC, fortalecendo a sua relevância no manejo dessa condição específica (FIORETTO et al., 2018).

O ensaio clínico DAPA-CKD avaliou a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com diferentes doenças renais em estágios 2-4, destacando seu potencial uso em pacientes com DRC e albuminúria aumentada (WHEELER et al., 2020). Já Waijer et al. (2022) reforçam os benefícios da dapagliflozina em resultados renais e cardiovasculares, independentemente da gravidade da doença renal. Os resultados Heerspink et al. (2020) evidenciam a eficácia da dapagliflozina, algo que está documentado não só como monoterapia, mas também se comparado a outros medicamentos similares.

Por exemplo, as comparações diretas entre diferentes inibidores SGLT2 também são exploradas nos estudos de Hussain et al. (2021) e Scott et al. (2018). A análise comparativa entre empagliflozina e dapagliflozina demonstra nuances nos perfis de eficácia e segurança, auxiliando médicos na seleção de terapias adequadas para pacientes específicos.

O estudo de Hussain et al. (2021) investiga a comparação entre a dapagliflozina e a empagliflozina como terapia adjuvante em pacientes com diabetes tipo 2. Suas conclusões destacam diferenças no perfil de eficácia e segurança desses dois inibidores SGLT2, fornecendo informações cruciais para a seleção de terapias adequadas para pacientes individuais. Um achado importante está ainda na comparação de complicações entre medicamentos da mesma classe, tendo sido observado que a dapagliflozina possui um risco de infecção do trato urinário maior que a empagliflozina (7.08-8.66% e 2.34%-3.1% respectivamente).



Artigo

Além disso, Zhaohu et al. (2022) aborda a dapagliflozina em relação a empagliflozina, e consideram o uso concomitante de outras medicações cardiovasculares. Tendo sido observado indícios de que, apesar da eficácia em ambos tratamentos, a dapagliflozina pode contribuir possivelmente tanto para melhora nos níveis de LDL quanto no controle de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Enquanto outro estudo verificou que "a Dapagliflozina reduziu consistentemente o risco de desfechos negativos tanto cardiovasculares quanto renais, independentemente do uso prévio de diversos medicamentos cardiovasculares, sem qualquer interação no tratamento para eventos de segurança relevantes". Esses dados demonstram o benefício clínico e a segurança da dapagliflozina em uma ampla variedade de pacientes com diabetes tipo 2, independentemente da terapia de base" (OYAMA et al., 2022).

Outra dimensão da discussão é a eficácia da dapagliflozina como monoterapia ou em combinação com outros agentes. O estudo Fheng (2019) reforça a eficácia da dapagliflozina em diferentes contextos terapêuticos, fornecendo evidências adicionais sobre a sua versatilidade e aplicabilidade clínica, tendo sido encontrados desfechos positivos nos níveis de HbA1c, assim como do peso corporal em pacientes com DM2.

Ademais, estudos como o de Frias et al. (2020) destacam que a adição de dapagliflozina a tratamentos existentes melhora significativamente o controle glicêmico, o peso corporal e outros parâmetros metabólicos em pacientes com controle inadequado (FRIAS et al., 2020).

A dapagliflozina também demonstrou seus benefícios em pacientes com DM2 e alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, independente da pressão arterial basal, conforme observado por Furtado et al. (2022).

Este artigo apresenta como principais limitações o número limitado de estudos que investiguem os efeitos da dapagliflozina como monoterapia, algo que poderia elucidar melhor os efeitos deste medicamento de forma isolada, além, de estudos abrangentes sobre o tema realizados no Brasil, uma vez que tais estudos seriam de grande relevância para elucidar os impactos da uso deste medicamento de forma mais específica para a realidade nacional, porém não invalida a sua relevância, que, além de enriquecer nosso entendimento sobre os benefícios abrangentes da dapagliflozina e sua aplicabilidade em contextos clínicos variados, serve de estímulo à busca de novos estudos.



Artigo

CONCLUSÃO

A dapagliflozina se mostrou eficaz em melhorar o controle glicêmico, com redução da HbA1c e da glicemia de jejum, bem como na redução do peso corporal. Além disso, apresenta benefícios cardiovasculares e renais. Esses achados sugerem que essa terapia oferece vantagens clínicas significativas em pacientes com DM2 e naqueles com doença renal crônica.

A comparação entre diferentes inibidores SGLT2 e a avaliação de seu perfil de segurança e eficácia em combinação com outras terapias enriquecem o conhecimento acerca desse medicamento e o torna uma opção terapêutica versátil, que se adapta às necessidades individuais dos pacientes, pois em pacientes com DRC ela consegue retardar o declínio na taxa de filtração glomerular e reduzir o risco de progressão para doença renal terminal, além de melhorar as funções endoteliais vasculares em pacientes com DM2 complicada por doença arterial coronariana, indicando benefícios além do controle glicêmico.

Destaca-se, no entanto, que seu uso deve ser sempre balizado por uma avaliação individualizada conforme as especificidades de cada paciente, com um acompanhamento clínico contínuo baseado em evidências.

REFERÊNCIAS

ARAKI, Eiichi et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period. **Journal of diabetes investigation**, v. 7, n. 4, p. 555-564, 2016.

ATLAS, IDF Diabetes et al. IDF diabetes atlas. **International Diabetes Federation (9th edition)**. Disponível em <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>, 2019.

DA COSTA, Bruno R.; JÜNI, Peter. Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials: principles and pitfalls. **European heart journal**, v. 35, n. 47, p. 3336-3345, 2014.



Artigo

FENG, Miao et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 98, n. 30, 2019.

FIORETTO, Paola et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 11, p. 2532-2540, 2018.

FRIAS, Juan P. et al. Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: results from a 52-week, randomized, active-controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 7, p. 1083-1093, 2020.

FURTADO, Remo HM et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in type 2 diabetes according to baseline blood pressure: Observations from DECLARE-TIMI 58 trial. **Circulation**, v. 145, n. 21, p. 1581-1591, 2022.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 2, p. 274-282, 2020.

HUSSAIN, Mazhar et al. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan**, v. 33, n. 4, 2021.

KAKU, K. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, n. 5, p. 432-440, 2013.



Artigo

MÜLLER-WIELAND, Dirk et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 11, p. 2598-2607, 2018.

NAUCK, Michael A. et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Circulation**, v. 136, n. 9, p. 849-870, 2017.

OYAMA, Kazuma et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to background use of cardiovascular medications in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial. **JAMA cardiology**, v. 7, n. 9, p. 914-923, 2022.

SCOTT, Russell et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 12, p. 2876-2884, 2018.

SONNE, David P.; HEMMINGSEN, Bianca. Comment on American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. **Diabetes Care** 2017; 40 (Suppl. 1): S1–S135. *Diabetes care*, v. 40, n. 7, p. e92-e93, 2017.

STONE, Patricia W. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Applied nursing research: ANR**, v. 15, n. 3, p. 197-198, 2002.

WAIJER, Simke W. et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. **Diabetologia**, v. 65, n. 7, p. 1085-1097, 2022.

WHEELER, David C. et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 10, p. 1700-1711, 2020.



Artigo

WILDING, J. P. H. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. **International journal of clinical practice**, v. 67, n. 12, p. 1267-1282, 2013.

WIVIOTT, Stephen D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

ZACCARDI, Francesco et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 8, p. 783-794, 2016.

ZELNIKER, Thomas A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, v. 393, n. 10166, p. 31-39, 2019.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO
2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.5-2

Páginas 25 a 44