

**Renoproteção e cardioproteção associadas ao uso de inibidores de SGLT-2**

Renoprotection and cardioprotection associated with the use of SGLT-2 inhibitors

Renoprotección y cardioprotección asociadas al uso de inibidores de SGLT-2

Rodrigo Braga Pacheco¹, Ana Cláudia Dias Malta¹, Izabella Gomes Félix¹, Ana Luiza Ferreira Silva¹, Ana Clara Santos de Godoi¹, Sofia Campos da Rocha¹, Isadora Sena Torres Queiroz¹, Marcelo Ribeiro Bastos².

RESUMO

Objetivo: Avaliar os benefícios de proteção renal e cardiovascular pelo uso de Inibidores de SGLT-2. **Revisão bibliográfica:** A Dapaglifozina e outros medicamentos dessa classe são responsáveis por inibir o cotransportador sódio-glicose 2 e isso faz com que ocorra redução da glicemia sanguínea, aumento da função secretora das células β – pancreáticas e aumento da natriurese. Nesse contexto, um conjunto de estudos apontou para diminuição do risco de desenvolvimento de insuficiência renal (IR), insuficiência cardíaca (IC), bem como o aumento da sobrevida desses pacientes e portadores de DM2 que podem apresentar ou não complicações relacionadas a esses sistemas. **Considerações finais:** Os inibidores de SGLT-2 apresentaram evidências de mecanismos relacionados a renoproteção como a indução da glicosúria, aumento da transição linear entre reabsorção e excreção renal de glicose e cardioprotetores como diminuição da pré e pós-carga, melhoria na função diastólica e, portanto, cabe analisar seus possíveis efeitos colaterais para que os riscos e benefícios amparem sua utilização em pacientes renais e/ou cardíacos.

Palavras-chave: Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose, Proteção renal, Benefícios cardíacos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the benefits of renal and cardiovascular protection by the use of SGLT-2 inhibitors. **Bibliographic review:** Dapaglifozine and other drugs of this class are responsible for inhibiting the co-carrier sodium glucose 2 and this causes a reduction in blood glucose, increased secretory function of cells β - pancreatic and increased natriuresis. In this context, a set of studies pointed to decreased risk of developing renal failure, heart failure as well as the increased survival of these patients and patients with T2DM who may or may not present complications related to these systems. **Final considerations:** The SGLT-2 inhibitors showed evidence of mechanisms related to renoprotection such as the induction of glycosuria, increased linear transition between reabsorption and renal glucose excretion and cardioprotectors as a decrease in pre- and post-glucoseload, improvement in diastolic function and, therefore, it is necessary to analyze its possible side effects so that the risks and benefits support its use in renal and/or cardiac patients.

Keywords: Sodium-Glucose Transporter 2 inhibitors, Renal protection, Cardiac benefits.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los beneficios de protección renal y cardiovascular del uso de inibidores de SGLT-2. **Revisión bibliográfica:** La dapaglifozina y otros fármacos de esta clase se encargan de inhibir el cotransportador sodio-glucosa 2 y esto provoca una reducción de la glucemia, un aumento de la función secretora de las células β pancreáticas y un aumento de la natriuresis. En este contexto, un conjunto de estudios apuntaron a una disminución del riesgo de desarrollar insuficiencia renal (IR), insuficiencia cardíaca (IC), así como un aumento de la supervivencia de estos pacientes y de los pacientes con DM2 que pueden o

¹ Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte – MG.

² Nefrologista titulado pela SBN, Belo Horizonte – MG.

no tener complicaciones relacionadas con la estos sistemas. **Consideraciones finales:** los inhibidores de SGLT-2 mostraron evidencia de mecanismos relacionados con la renoprotección como inducción de glucosuria, aumento de la transición lineal entre reabsorción y excreción renal de glucosa y cardioprotectores como disminución de la pre y poscarga, mejoría de la función diastólica y, por lo tanto, vale la pena analizando sus posibles efectos secundarios para que los riesgos y beneficios avalen su uso en pacientes renales y/o cardíacos.

Palabras clave: Inhibidores del Transportador 2 de Sodio-Glucosa; Protección renal; Beneficios cardíacos.

INTRODUÇÃO

No cenário contemporâneo, sobretudo pelo aumento do sedentarismo e diminuição do número de pessoas com uma alimentação balanceada, têm crescido exponencialmente as taxas de indivíduos portadores de diabetes mellitus (DM). Diante desses dados que apontam que aproximadamente 10% da população é portadora dessa patologia, são necessárias alternativas profiláticas e terapêuticas para reverter essa situação (GONZALEZ DE, et al., 2020).

Nesse contexto, um novo tratamento utilizado é a dapagliflozina, inibidor seletivo do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT-2) que provoca diminuição dos níveis de glicose e, portanto, torna-se cientificamente uma possibilidade terapêutica para tratamento dessa doença (FIORETO P, et al., 2018; HANDELSMAN Y, 2019; NINČEVIĆ V, et al., 2019).

Ademais, esse fármaco tem apresentado diversos benefícios corporais relacionados ao sistema renal e cardíaco, sendo assim, sua utilização pode ser extremamente benéfica para alguns pacientes (DEKKERS CCJ, et al., 2018). No que tange à melhoria cardiovascular alguns estudos demonstram que pode ocorrer a diminuição da pré e pós-carga resultante da diminuição da natriurese osmótica e otimização da função endotelial com conseqüente diminuição da pressão arterial, respectivamente diuréticos (BOCCHI EA, et al., 2021; HANDELSMAN Y, 2019; KLUGER AY, et al., 2019).

Já em relação aos benefícios nefrológicos é importante mencionar que a literatura tem apontado que esse inibidor do SGLT-2 tem reduzidos a incidência de pacientes que apresentam diminuição da função renal, bem como os quadros de doença renal crônica e/ou falência renal (HEERSPKIN HJL, et al., 2022).

Diante desse cenário, essa revisão visa analisar os benefícios diretos dessa classe de medicamentos, sobretudo aos pacientes portadores de DM. Além disso, proporcionar o entendimento acerca dos efeitos colaterais mais ocorrentes, a necessidade epidemiológica da utilização de fármacos que tenham resultados satisfatórios na prevenção de complicações cardíacas, renais e outros fatores relacionados ao tratamento dessa patologia com os inibidores de SGLT-2.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Contextualização Epidemiológica

O DM é um distúrbio metabólico crônico que afeta 382 milhões de pessoas no mundo, sendo o tipo 2 mais prevalente e totalizando aproximadamente 90% dos casos. Nesse contexto, atualmente, pode-se observar o processo de envelhecimento da população, associado ao aumento do sedentarismo e à presença de maus hábitos alimentares, o que colaborou para o aumento da prevalência mundial do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com crescimento de 100% dos casos em menos de 40 anos. Ademais, a doença pode desenvolver outros diversos problemas de saúde, como a retinopatia, a doença cardiocerebrovascular e a doença renal. Isso é perceptível no cenário brasileiro tendo em vista que dentre os casos de pacientes em diálise, quase 1/3 tem como causa o DM e cerca de 30% dos pacientes portadores desenvolvem uma insuficiência renal significativa, sendo que especificamente no caso do DM2, aproximadamente 40% apresentam quadros de nefropatia diabética (ND) (GONZALEZ DE, et al., 2020; NINČEVIĆ V, et al., 2019; DEKKERS CCJ, 2018; BANERJEE S e GROBELNA A, 2019; MCEWAN P, et al., 2021).

Além disso, a doença renal crônica (DRC) apresenta uma prevalência de aproximadamente 10% da população mundial, principalmente em idosos, podendo trazer diversas consequências ao paciente. (GONZALEZ DE, et al., 2020). Nesse sentido, é comum que os pacientes com DRC apresentem insuficiência cardíaca (IC), hipertensão e diabetes e, nesse contexto, o estudo ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) apresentou que pacientes com taxa de filtração glomerular alterada possuem cerca de 3 vezes mais chance de apresentar IC e diminuição da pressão arterial sistólica (GUPTA M, et al., 2021; MC MURRAY JJV, et al., 2021).

Dapagliflozina

A dapagliflozina é um medicamento que tem como objetivo inibir seletivamente o SGLT-2 acarretando redução dos níveis de glicose no sangue independentemente da sensibilidade à insulina e da função secretora das células β – pancreáticas (FIORETO P, et al., 2018; HANDELSMAN Y, 2019; NINČEVIĆ V, et al., 2019). Essa glicosúria é resultado de três mecanismos: redução da taxa de filtração glomerular; aumento da transição linear entre reabsorção e excreção renal de glicose e diminuição do limiar de glicosúria (GONZALEZ DE, et al., 2020). Farmacologicamente, o SGLT-2 ocasiona reabsorção de parte majoritária da glicose urinária no túbulo contorcido proximal do néfron, sendo a menor parte reabsorvida pelo cotransportador sódio-glicose 1, bem como um aumento na liberação de sódio e cloreto no aparelho justaglomerular. Portanto, sua inibição induz glicosúria e outras consequências como o aumento da natriurese (DEKKERS CCJ, et al., 2018; SCHOLTES RA, et al., 2021).

Vale ressaltar que uma vez instaurada a glicosúria com o tratamento medicamentoso com dapagliflozina, enquanto o balanço hídrico estiver negativo, é provável que o sistema renal utilize de outros mecanismos fisiológicos para promover a concentração da urina e aumentar a reabsorção de água. Esse processo pode ser regulado pelo hormônio antidiurético que aumenta indiretamente a absorção de ureia tendo em vista que esse metabólito se demonstra mais eficiente para prevenção da desidratação. Estudos pré-clínicos apontam aumento dos níveis do transportador de ureia UT-A1 em ratos, o que pode colaborar com a posterior comprovação dessa hipótese em humanos (SCHOLTES RA, et al., 2021).

Renoproteção e Cardioproteção

Com resultados clínicos bem estabelecidos, a dapagliflozina demonstrou-se eficaz em um contexto de renoproteção e cardioproteção, obtendo respostas quanto à minimização do risco de insuficiência renal, de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), assim como sobrevida prolongada em pessoas com DRC, com ou sem diabetes tipo 2 e em diferentes estágios da DRC, reforçando a hipótese de que esses medicamentos também podem proporcionar benefícios a indivíduos com DRC não diabéticos (MCMURRAY JJV, et al., 2021; SCHOLTES RA, et al., 2021; NEUEN BL, et al., 2020; RHEE JJ, et al., 2020; KITADA M, et al., 2020).

Constatou-se, também, que a taxa do desfecho específico do rim foi independente do histórico de IC. Esses achados se tornam relevantes tendo em vista que as proposições anteriores indicavam que o declínio da função renal pode ser acelerado pelo desenvolvimento de IC em pacientes com DRC já existente. Entretanto, para fazer uma avaliação robusta da influência da IC no risco futuro de doença renal terminal, ainda é necessário um acompanhamento de longo prazo (MCMURRAY, et al., 2021). Dessa forma, os inibidores de SGLT-2, ao reduzirem notoriamente os eventos cardiovasculares, bem como os eventos renais, inclusive em indivíduos com albuminúria normal, constituem-se como uma alternativa terapêutica promissora (NEUEN BL, et al., 2020).

Nesse contexto, no estudo DAPA-HF, constatou-se a redução no desfecho combinado de hospitalização/visita urgente por IC e morte cardiovascular (CV); nos desfechos secundários de morte cardiovascular por hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC); e nas mortes de qualquer causa, além de também ter melhorado a qualidade de vida. Do mesmo modo, a dapagliflozina reduziu evento renal no estudo DECLARE-TIMI e, no DAPA-CKD, reduziu o risco de declínio da função renal em pacientes com doença renal crônica, diabéticos ou não, principalmente quando adicionado ao tratamento padrão (BOCCHI EA, et al., 2021).

Ademais, avaliou-se a segurança de inibidores de SGLT-2, observando-se que, em doenças crônicas como DM2, IC e DRC, esses inibidores reduziram de forma considerável o risco de lesão renal aguda, apresentando tendência de redução no risco de hipoglicemia grave (QIU M, et al., 2021).

Vale ressaltar também que a progressão do declínio da função renal, em alguns casos, envolve vários episódios de lesão renal aguda que eventualmente progridem cronicamente, não sendo linear ao longo do tempo. Dado que a dapagliflozina reduziu a incidência de declínios abruptos na função renal, foi avaliado se os benefícios desta na doença renal crônica terminal (DRCT) ou morte renal, e na mortalidade, poderiam ser explicados com base em seu efeito benéfico sobre esses eventos agudos. No modelo multiestado, o efeito direto da dapagliflozina na DRCT ou morte renal e mortalidade foi de mesma relevância que o efeito total sobre esses resultados relatados anteriormente, sugerindo que o benefício da dapagliflozina nesses desfechos clínicos foi, em maior parte, independentemente de seu efeito no declínio abrupto da função renal (HEERSPKIN HJL, et al., 2022).

No que tange a cardioproteção e renoproteção conferidas pelos inibidores de SGLT-2 em pacientes com DM2, tem-se que são consideradas multifatoriais por integrar efeitos aditivos na glicemia e fatores de risco cardiovascular, abrangendo pressão arterial e peso corporal (HANDELSMAN Y, 2019). Dessa forma, os mecanismos para explicar o modo de ação dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (ISGLT-2) na IC ainda não são completamente elucidados (DEKKERS CCJ, et al., 2018). Porém, acredita-se que podem estar relacionados à diminuição da pré-carga (resultado da diurese e natriurese osmótica) e pós-carga (otimização da função endotelial e diminuição da pressão arterial), com consequente melhora na tensão parietal do ventrículo esquerdo, bem como apresenta benefícios na função diastólica do ventrículo esquerdo e na massa ventricular esquerda. Os inibidores de SGLT-2 são capazes de diminuir o volume plasmático e, conseqüentemente, reduzir a pré-carga cardíaca, devido a seus efeitos natriuréticos e diuréticos (BOCCHI EA, et al., 2021; HANDELSMAN Y, 2019; KLUGER AY, et al., 2019).

Em relação aos mecanismos metabólicos, tem-se a otimização do metabolismo e da bioenergética da fibra muscular cardíaca através de maior cetogênese e aumento da oferta de β -hidroxibutirato. Além disso, há inibição da bomba sódio-hidrogênio miocárdica, o que leva ao aumento da concentração de cálcio na mitocôndria e também à redução da necrose e fibrose cardíacas por inibição da síntese de colágeno e alterações na produção de citocinas e no tecido gorduroso epicárdico. Ainda, pode reduzir a lesão dos cardiomiócitos, prevenir o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda e, por fim, prevenir IC. Estudos preliminares indicam que os ISGLT-2 diminuem a gordura epicárdica, além de poderem exibir efeitos antifibróticos nas células miocárdicas e pericárdicas. (HANDELSMAN Y, 2019). Somado a isso, efeitos benéficos em outros marcadores de risco cardiovascular foram relatados, tais como redução do peso corporal, da pressão arterial sistólica e albuminúria (DE JONG MA et al., 2018). Cabe ressaltar, por fim, que por apresentarem resposta com ou sem diabetes, há incerteza sobre o papel da cetogênese (BOCCHI EA, et al., 2021).

Como parte da terapêutica para DM2, os ISGLT-2 apresentam-se como boa escolha para a terapia hipoglicemiante oral (GONZALEZ DE, et al., 2020). Ao comparar com medicações hipoglicemiantes, há perda de tecido adiposo visceral e subcutâneo por parte dos ISGLT-2 em comparação aos outros fármacos hipoglicemiantes que indicam melhora em especial do tecido adiposo subcutâneo. Essa circunstância tem importância no que tange à associação de gordura visceral elevada, mas não subcutânea, com risco aumentado de desfechos cardiovasculares adversos (DEKKERS CCJ, et al., 2018). Dessa forma, o uso precoce da terapia combinada demonstrou reduzir a progressão da aterosclerose e otimizar o controle glicêmico em pacientes com diagnóstico recente de DM2, quando comparado com a terapia convencional (HANDELSMAN Y, 2019).

No âmbito da nefrologia, os resultados promissores observados pelos inibidores de SGLT-2 significaram um dos maiores avanços farmacológicos, superando os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por serem capazes de reduzir doenças cardiovasculares renais (GONZALEZ DE, et al., 2020). Além disso, a redução da mortalidade por todas as causas com dapagliflozina foi superior ao tratamento padrão recomendado pelas diretrizes, por exemplo o controle ideal da pressão arterial com inibidores da

enzima conversora de angiotensinogênio ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II, que não demonstraram prolongar a sobrevida em pacientes com DRC, ao contrário dos inibidores de SGLT-2 (HEERSPINK HJL, et al., 2021).

Efeitos Colaterais e Contraindicações

Os inibidores de SGLT-2 em geral têm um perfil de segurança adequado e são seguros apesar dos efeitos adversos apresentados. No entanto, no que tange aos efeitos colaterais do medicamento, a dapagliflozina está diretamente associada a doenças do trato urinário, como infecções micóticas genitais em ambos os sexos (GUPTA M, et al., 2021; GONZALEZ DE, et al., 2020).

Ademais, os inibidores de SGLT-2 amplificam significativamente o risco de cetoacidose diabética nos usuários e promovem a depleção de volume no corpo, bem como apresentam maior susceptibilidade na ocorrência de fraturas e amputações. (QIU M, et al., 2021). Cabe ressaltar que a utilização de diuréticos em pacientes usuários do ISGLT-2 não altera o risco de adventos relacionados ao volume corporal (NEUEN BL, et al., 2020).

Em relação às contraindicações, deve-se ter maior atenção aos pacientes que apresentam determinadas condições clínicas. Nesse contexto, cetoacidose diabética tem maior intercorrência associada a classe de pacientes que apresentam DM1, apesar de pacientes com DM2 também apresentarem essa complicação. Além disso, o uso dos ISGLT-2 não é aconselhado para grávidas e lactantes, pacientes com hipovolemia ou mediante hipersensibilidade, bem como aqueles com infecções ou úlceras em membros inferiores, devido ao risco aumentado de amputação (GUPTA M, et al., 2021; NEUEN BL, et al., 2020; HANDELSMAN Y, 2019).

O medicamento ainda é contraindicado para pacientes com múltiplos eventos de infecções genitais, visto que um efeito colateral importante é justamente a suscetibilidade de infecção micótica, mediada pela glicosúria. Ademais, ISGLT-2 devem ser suspensos durante procedimentos que causam diminuição da perfusão renal, como em cirurgias eletivas, por exemplo, assim como não devem ser utilizados mutuamente em período de uso de anti-inflamatórios não esteroidais, tendo em vista que o conjunto de ambos pode diminuir a perfusão renal e causar lesões. (DEKKERS CCJ, et al., 2018). Com isso, o médico deve priorizar a segurança do paciente e monitorar de forma contínua as possíveis reações adversas (GONZALEZ DE, et al., 2020).

Diretrizes e recomendações para tipos de pacientes

A primeira linha farmacológica para o tratamento da DM2 segundo a American Diabetes Association (ADA) com melhor custo-benefício é a metformina juntamente com a mudança no estilo de vida (MCEWAN P, et al., 2021; NEUEN BL, et al., 2020). A metformina possui baixo custo e alta tolerabilidade tendo, portanto, poucos efeitos adversos. Somado a isso apresenta benefícios cardiovasculares e metabólicos que a justificam como primeira escolha na linha terapêutica (GONZALEZ DE, et al., 2020).

Como segunda linha terapêutica farmacológica, segundo a ADA, tem-se os ISGLT-2 ou agonista do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (GONZALEZ DE, et al., 2020). Segundo Handelsman Y (2019), o tratamento combinado entre medicamentos antidiabéticos com diferentes mecanismos de ação introduzido precocemente, aumenta significativamente a probabilidade de atingir o alvo glicêmico de HbA1c < 7% quando comparado com a monoterapia com metformina.

Ademais, a diretriz da ADA recomenda o uso de ISGLT-2 para pacientes com DM2 e DRD, com um TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² e naqueles com mais de 300 mg/g de albuminúria para reduzir o risco de progressão da DRC, eventos cardiovasculares ou ambos (RHEE JJ, et al., 2020). Entretanto, tal recomendação apresenta uma peculiaridade que é o uso de empagliflozina e canagliflozina quando a TFGe for superior a 30 mL/min/1,73 m² e dapagliflozina deve ser usada quando a TFGe for de pelo menos 60 mL/min/1,73 m² (GONZALEZ DE, et al., 2020). No começo da doença há maiores possibilidades e alternativas de terapias para serem incorporadas no tratamento do que ao longo da doença, sobretudo quando o paciente é novo e não apresenta comorbidades importantes, como a insuficiência renal, que inviabiliza a administração de alguns medicamentos (HANDELSMAN Y, 2019).

Segundo as diretrizes conjuntas da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD) os ISGLT-2 e agonistas do GLP-1 podem ser usados em indivíduos com DM2 que têm alto risco de doença cardiovascular, sejam virgens de tratamento ou já recebendo metformina (NEUEN BL, et al., 2020; BANERJEE S e GROBELNA A, 2019).

Além disso, a ESC juntamente com a EASD recomenda, atualmente, com o intuito de evitar a progressão da DRC em pacientes diabéticos, o uso dos ISGLT-2 para reduzir a progressão da DRD em pacientes com DM2 e albuminúria, e também para benefícios CV em pacientes com DM2 com DC2 prevalentes ou fatores de risco CV, independentemente de serem virgens de tratamento prévio ou em terapia com metformina de base (RHEE JJ, et al., 2020). Vale ressaltar que a ADA-EASD também recomenda o uso dessa classe de medicamento em pessoas com DM2 e IC ou DRC (independentemente de história de doença cardiovascular aterosclerótica) (NEUEN BL, et al., 2020).

De acordo com as diretrizes do ACC Clinical Pathway in HF, orienta-se a dapagliflozina 10 mg como uso diário, a fim de amenizar a chance de hospitalizações por IC em adultos que já possuíam DM e doença CV (ou apresente diversos fatores de risco) e também para diminuir a chance de hospitalizações e disfunção CV em indivíduos com insuficiência cardíaca de fração reduzida (ICFEr). Tal medicamento não é aconselhado no intuito de controlar glicemia em pessoas com TFG_e <45 mL/min/1,73 m².

No período de outubro de 2020, a Associação de Insuficiência Cardíaca da ESC atualizou as recomendações para uso dos ISGLT-2 em indivíduos com IC, de acordo com os últimos estudos realizados. A dapagliflozina é indicada para prevenir HF em pessoas com DM e doença CV já determinada, ou com grandes chances de se desenvolver futuramente, similar às diretrizes do ACC. Recomenda-se a administração de dapagliflozina também para redução do risco de IHF e disfunção CV combinados, sobretudo em indivíduos sintomáticos com ICFEr, tendo ou não DM (GUPTA M, et al., 2021).

Muitas diretrizes orientam o uso dos agonistas de receptor de GLP-1 e os ISGLT-2 para terapia de segunda linha (após administrar metformina) em diabéticos (DM2) e cardíacos com doença de causa aterosclerótica, a fim de prevenir de forma secundária eventos CV. Conforme as diretrizes da ESC-EASD, é mais indicado um agonista de GLP-1 ou um ISGLT-2 para pacientes com DM2 ou com doença CV (ambos em alto risco), mesmo já estando em tratamento com a metformina ou ainda não tendo realizado nenhum tipo de tratamento. (NEUEN BL, et al., 2020). Além disso, a Food and Drug Administration (FDA), autoridade sanitária dos EUA, aceitou em 2019 uma nova recomendação para uso de canagliflozina para redução de chance de DRCT e perda progressiva da função renal, disfunção CV e internação por IC em pessoas com DM2 e DRC (RHEE JJ, et al., 2020).

Os inibidores do SGLT-2 apresentam um custo elevado e uma grande necessidade de serem autorizados previamente, e isso pode afetar na adesão do tratamento dos indivíduos após prescrição clínica. Apesar das vantagens CV e renais já demonstradas nos ensaios clínicos, a administração desses medicamentos encontram barreiras no seu custo e no seu custo-efetividade (RHEE JJ, et al., 2020).

Observando o estudo DAPA-CKD, a dapagliflozina, por comparação com o placebo, demonstrou estar relacionada a menor chance de redução brusca da função renal, atrasando o início da diálise e diminuindo o número de mortes. No mais, os eventos adversos sérios de lesão renal aguda (LRA) indicadas reduziram sua periodicidade com dapagliflozina, em paralelo com o placebo. Tudo isso sustenta o benefício-risco favorável da dapagliflozina e as diretrizes já revistas da prática clínica que já aconselham os ISGLT-2 em pessoas com DRC (HEERSPKIN HJL, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser um medicamento que tem como objetivo inibir seletivamente o SGLT-2 acarretando redução dos níveis de glicose no sangue, a dapagliflozina torna-se uma recente e potencial opção para tratamento da DM, além de ser um hipoglicemiante que promove perda de tecido adiposo visceral e subcutâneo. No entanto, os ISGLT-2 também mostraram possuir ação cardio e renoprotetoras, obtendo respostas quanto à minimização do risco de insuficiência renal, de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência

cardíaca (IC), assim como sobrevida prolongada em pessoas com DRC. Sendo assim, cabe maiores estudos para análise do risco benefício no que tange os efeitos colaterais e a individualização do tratamento para facilitar a adesão e utilização ideal desses fármacos.

REFERÊNCIAS

1. BANERJEE S e GROBELNA A. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019.
2. BOCCHI EA, et al. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021; 116(2): 355-358.
3. DEKKERS CCJ, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab.*, 2018; 20(8): 1988-1993.
4. de JONG MA, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2019; 14(1): 66-73.
5. DEKKERS CCJ, et al. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Curr Diab Rep.*, 2018; 18(5): 27.
6. FIORETTO P, et al. DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.*, 2018; 20(11): 2532-2540.
7. GONZALEZ DE, et al. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020; 66Suppl 1(Suppl 1): s17-s24.
8. GUPTA M, et al. The Role of Dapagliflozin in the Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence. *Ther Clin Risk Manag.*, 2021; 17: 823-830.
9. HANDELSMAN Y. Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther.*, 2019; 36(10): 2567-2586.
10. HEERSPINK HJL, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.*, 2021; 42(13): 1216-1227.
11. HEERSPINK HJL, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.*, 2022; 101(1): 174-184.
12. KITADA M, et al. Significance of SGLT2 inhibitors: lessons from renal clinical outcomes in patients with type 2 diabetes and basic researches. *Diabetol Int.*, 2020; 11(3): 245-251.
13. KLUGER AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.*, 2019; 18(1): 99.
14. McMURRAY JJV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 2021; 9(11): 807-820.
15. McEWAN P, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: An economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obes Metab.*, 2021; 23(4): 1020-1029.
16. NEUEN BL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant*, 2020; 35(Suppl 1): i48-i55.
17. NINČEVIĆ V, et al. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.*, 2019; 20(23): 5831.
18. RHEE JJ, et al. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab.*, 2020; 22 Suppl 1(Suppl 1): 46-54.
19. SCHOLTES RA, et al. Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care*, 2021; 44(2): 440-447.
20. QIU M, et al. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.*, 2021; 18(2): 14791641211011016.
21. WHEELER DC, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*, 2020; 35(10): 1700-1711.