RENATO WILBERTO ZILLI

EFICÁCIA EM LONGO PRAZO DAS GLIFLOZINAS
VERSUS GLIPTINAS NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2 APÓS FALÊNCIA DA
METFORMINA COMO MONOTERAPIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM REDE

Tese apresentada ao Programa de Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Pinheiro da Silva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zilli, Renato Wilberto

Eficácia em longo prazo das gliflozinas versus gliptinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 após falência da metformina como monoterapia : revisão sistemática e metanálise em rede / Renato Wilberto Zilli -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infeciosos.

Orientador: Fabiano Pinheiro da Silva.

Descritores: 1.Diabetes mellitus tipo 2 2.Metanálise 3.Terapia combinada 4.Falha de tratamento 5.Metformina 6.Inibidores da dipeptidil peptidase IV 7.Transportador 2 de glucose-sódio/inibidores 8.Empagliflozina 9.Dapagliflozina 10.Saxagliptina

USP/FM/DBD-302/17

Esta tese de doutorado está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Guia de apresentação e dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Cordeiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List Journals Indexed in Index Medicus*.

Dedico esta tese a minha mãe,
Rosita Machado, *uma mulher*
vitoriosa que eu admiro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. **Fabiano Pinheiro**, pela sua dedicação, por sempre estar disposto a colaborar.

Ao Dr. **Renato Baena**, pelo seu tempo, conhecimento e fins de semana!

A **Rodrigo Brandão, Marcelo Silva, Anna Buehler** que me ajudaram nas etapas iniciais da minha tese, obrigado por disporem de seu tempo e conhecimento.

A **Cochrane do Brasil**, onde tive oportunidade de aprender sobre revisão sistemática.

A **Claudio Tavares** por me ajudar com os pequenos e importantes detalhes da minha tese.

À minha **família, amigos e pacientes!** Prometo dedicar mais de mim a vocês agora.

Zilli RW. *Eficácia em longo prazo das gliflozinas versus gliptinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 após falência da metformina como monoterapia: revisão sistemática e metanálise em rede* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

RESUMO

A metformina é a droga de escolha no tratamento inicial do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Não existe consenso na literatura sobre qual seria a segunda melhor opção terapêutica após a falência desta em longo prazo. Objetivo: avaliar a eficácia em longo prazo de gliflozinas e gliptinas após a falência do tratamento primário com metformina no DM2. Material e métodos: foi realizada uma revisão sistemática para o maior tempo de tratamento nas bases de dados bases Embase, Pubmed (via Medline), Lilacs e Cochrane Library e metanálise em rede com as sulfoniluréias (glimepirida e glipizida) como meta comparador. Desfechos: eficácia da medicação (valor final da HbA1c e porcentagem de pacientes com HbA1c < 7%), variação de peso e frequência de pacientes com hipoglicemia. Resultados: O maior tempo de segmento foi de quatro anos. Foram selecionados um artigo com empagliflozina, um artigo com dapagliflozina e um artigo com saxagliptina com dados faltantes. Após um ano de tratamento, mais de 50% dos pacientes estavam com HbA1c > 7%. O perfil de eficácia em quatro anos da empagliflozina (23%) foi melhor que da dapagliflozina (5%) e saxagliptina (7%), porém com valores de HbA1c não estatisticamente significantes (7,4 e 7,3% entre as gliflozinas), sem dados para a saxagliptina. Entretanto, a empagliflozina foi superior à glimepirida no período de quatro anos (diferença média padronizada/DMP: 0,40, intervalo de confiança/IC95%: 0,23- 0,56). A variação de peso permaneceu estável após um ano de tratamento, com vantagem em quatro anos para a empa (DMP: 1,56, IC95%: 1,23- 1,88). A frequência de pacientes com hipoglicemia não diferiu entre empagliflozina e dapagliflozina (razão de chances: 1,53, IC95%: 0,80- 2,91) e foi significativamente menor do que em relação às sulfoniluréias. Conclusões: a falência da segunda terapia com gliflozinas ocorre em menos de um ano de tratamento (> 50% dos pacientes com HbA1c > 7%). A empagliflozina obteve um controle glicêmico melhor em relação às sulfoniluréias, porém semelhante à dapagliflozina. A perda de peso foi

mantida por quatro anos, com superioridade para empagliflozina. Houve uma baixa frequência de hipoglicemia nas gliflozinas em comparação com as sulfoniluréias. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia de gliptinas e gliflozinas em longo prazo, após a falência terapêutica com metformina.

Descritores: 1.diabetes mellitus tipo 2; 2.metanálise; 3.terapia combinada; 4.falha de tratamento; 5.metformina; 6.inibidores da dipeptidil peptidase IV;7.transportador 2 de glucose-sódio /inibidores; 8.empagliflozina; 9.dapagliflozina; 10.saxagliptina

Zilli RW. *Long-term efficacy of gliflozins versus gliptins in the treatment of type 2 diabetes mellitus after metformin failure as monotherapy: systematic review and network meta-analysis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

ABSTRACT

Metformin is the first-choice treatment in people with type 2 diabetes (TD2). There is no consensus in the medical literature about which drug would be a second-best option of treatment in the case of metformin failure in long-term. Objective: to assess the long-term efficacy of gliflozins and gliptins once metformin has failed as the primary treatment for TD2. Materials and methods: a systematic review was performed considering the longest period found in Embase, Pubmed (via Medline), Lilacs and Cochrane Library databases and also network meta-analyses using sulfonylureas (glimepiride and glipizide) as a meta comparator. Clinical outcomes where efficacy of medical treatment (final value of HbA1c and percentage of patients with HbA1c < 7%), weight variation and frequency of patients with hypoglycemia. Results: the longest period of the segment was 4 years. It was selected 1 article on empagliflozin, 1 article on dapagliflozin, and 1 article on saxagliptin with missing data. After one year of treatment, over 50% of the patients presented HbA1c > 7%. Efficacy rate in 4 years of empagliflozin (23%) was better than dapagliflozin (5%) and saxagliptin (7%), however presenting statistically non-significant values for HbA1c (7.4 and 7.3% between gliflozins), and missing data for the saxagliptin. Nonetheless, empagliflozin performed better than glimepiride in the 4-year period (standardized mean difference SMD 0.4, confidence interval CI 95% 0.23 to 0.56). Weight variation remained stable after one year of treatment, presenting empagliflozin better results in the 4-year period (SMD 1.56, CI 95% 1.23 to 1.88). The frequency of patients with hyperglycemia did not vary for empagliflozin and dapagliflozin (odds ratio 1.53, CI 95% 0.8 to 2.91), and it was significantly lower when compared to the sulfonylureas. Conclusions: the failure of the secondary treatment using gliflozins occurs in less than one year of treatment (less than 50% of the patients presenting HbA1c > 7 %). Empagliflozin offered a better glycemic control compared to the sulfonylureas, but similar to dapagliflozin. The weight loss was

maintained for 4 years, being empagliflozin the one with better results. There was a low frequency of hypoglycemia for the gliflozins when compared to the sulfonylureas. Further studies are required to evaluate the efficacy of gliptins and gliflozins in the long-term after metformin failure.

Descriptors: 1.diabetes mellitus, type 2; 2.meta-analysis; 3.combined modality therapy; 4.treatment failure; 5.metformin; 6.dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; 7.sodium-glucose transporter 2/inhibitors; 8.empagliflozin; 9.dapagliflozin; 10.saxagliptin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos incluídos	15
Figura 2 – Representação gráfica do escalonamento da medicação para cada estudo ao longo do tempo	20

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição temporal dos artigos por classe de droga	16
Gráfico 2 – Evolução HbA1c, utilizando valores basais de HbA1c	25
Gráfico 3 – Variação HbA1c em relação ao basal	25
Gráfico 4 – Representação gráfica da metanálise para HbA1c em quatro anos	28
Gráfico 5 – Evolução da variação de peso nos estudos DAPA e EMPA	30
Gráfico 6 – Representação gráfica da metanálise de variação do peso em relação ao basal em quatro anos	32
Gráfico 7 – Representação gráfica da frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia	34
Gráfico 8 – Representação gráfica da metanálise de frequência de pacientes com hipoglicemia nos estudos DAPA e EMPA	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para o diagnóstico de diabetes	01
Tabela 2 – Estudos selecionados a partir da estratégia base de dados	16
Tabela 3 – Características de base por grupo nos estudos avaliados	18
Tabela 4 – Critério inicial de entrada de HbA1c e dose inicial de metformina e titulação	19
Tabela 5 – Número total de participantes iniciais e finais e número de pacientes ao final do estudo que não receberam terapia de resgate	22
Tabela 6 – Evolução temporal da HbA1c (%) sem terapia de resgate	24
Tabela 7 – Estimativa de pacientes com HbA1c < 7% ao longo do segmento	26
Tabela 8 – Teste do qui quadrado: proporção de pacientes com HbA1c < 7% ao final de quatro anos	27

Tabela 9 – Metanálise para HbA1c (%) em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA	28
Tabela 10 – Variação do peso (Kg) nos estudos	30
Tabela 11 Metanálise da variação de peso (Kg) em relação ao basal em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA	32
Tabela 12 – Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia por períodos de tempo	34
Tabela 13 – Metanálise para hipoglicemia em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA	36
Tabela 14 – Risco de viés baseado nas características metodológicas dos estudos incluídos	38
Tabela 15 – Qualidade da evidência.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADO	Antidiabético oral
A	Alfa
β	Beta
γ	Gama
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual
®	Marca registrada
dL	Decilitros
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMP	Standardized mean difference
DP	Desvio padrão
GLP-I	Análogos do peptídeo idêntico ao glicagon I
HbA1C	Hemoglobina glicada A1c
I^2	Teste de inconsistência Higgins
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
iDPP-4	Inibidores da depeptidil pettidase-4
IMC	Índice de Massa Corporal

iSGLT2	Inibidores seletivos da sódio co-transportador de glicose 2
Kg	Kilogramas
LOCF	Last observation caried forward
M	Metros
mg	Miligramas
mg/d	Miligramas por dia
MMRM	Mixed effect model repeat measurement
MTC	Mixed Treatment Comparisons
N	Tamanho da amostra
OC	Observed cases
PPAR- γ	Proliferator-activated receptor gama
Q ²	Qui-quadrado
RC	Razão de chances

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Escolha da segunda opção na terapia combinada após a falência da metformina	3
1.2 Durabilidade do controle glicêmico em longo prazo.....	5
1.3 A revisão sistemática e metanálise em rede como ferramenta de comparação entre classes de medicações	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. MÉTODOS.....	8
3.1 Definições dos critérios de elegibilidade	8
3.2 Bases eletrônicas de dados pesquisadas	8
3.3 Estratégias de busca.....	9
3.4 Avaliação de artigos duplicados na base	10
3.5 Avaliação da elegibilidade.....	10
3.6 Avaliação de artigos com textos completos	11
3.7 Processo de extração de dados.....	11
3.8 Plano de análises estatísticas da revisão sistemática e metanálise ...	12
4. RESULTADOS	14
Seleção	15
Inclusão.....	15
Eligibilidade.....	15
Identificação	15
4.4.3 Revisão sistemática para HbA1c	23
4.4.4 Metanálise para HbA1c.....	27
4.4.5 Revisão sistemática em relação à variação do peso	29
4.4.6 Metanálise em relação à variação do peso	31
4.4.7 Revisão sistemática em relação à frequência de pacientes com hipoglicemia	33
4.4.8 Metanálise da frequência de pacientes com hipoglicemia	35
5. DISCUSSÃO.....	41
6. CONCLUSÕES.....	47
7. ANEXOS.....	48
Anexo A. Aprovação Comitê de Ética FMUSP	48

Anexo B. Registro na base PROSPERO	49
Base Pubmed via Medline	52
Busca na base Lilacs	56
Busca na base Central.....	57
Busca na base Embase	58
8. REFERÊNCIAS	99

1. INTRODUÇÃO

O termo diabetes mellitus engloba um grupo de doenças metabólicas heterogêneas caracterizadas por hiperglicemia como consequência de um defeito na secreção de insulina, sua ação ou ambos (1).

A prevalência global de diabetes em adultos estimada pela Federação Internacional de Diabetes (do inglês – *International Diabetes Federation*, IDF) em 2013 foi de 8,3% (382 milhões de pessoas) e esse número deverá subir para além de 592 milhões em 2035, com uma prevalência de 10,1% da população (2). O Brasil apresenta a quarta maior população de pessoas com diabetes no mundo, segundo a IDF (3). No inquérito nacional de diabetes autorreferido em 2013, 6,2% da população adulta apresentava a doença (4).

As formas de diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem ser visualizadas na Tabela 1 (5):

Tabela 1 - Critérios para o diagnóstico de diabetes

- Um valor de glicemia de jejum plasmática ≥ 126 mg/dL. O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica durante pelo menos 8h.
 - Um valor de glicemia plasmática ≥ 200 mg/dL, durante um teste oral de tolerância a glicose, utilizando uma carga de glucose contendo o equivalente a 75 g de glucose anidra dissolvida em água.
 - Um valor de HbA1c $\geq 6,5\%$.
 - Um valor aleatório de glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia.
-

O DM2 corresponde por mais de 90% dos casos de diabetes, é uma doença tipicamente progressiva, caracterizada pela deterioração gradual da função das células β pancreáticas e resistência à insulina de base (5, 6). Seu tratamento requer geralmente a terapia escalonada e combinada ao longo do tempo. O foco primário

da terapia é o controle glicêmico, visando reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares (7, 8).

A dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) é o principal exame de acompanhamento em longo prazo do controle glicêmico, avalia a glicemia média nos últimos 3 meses, sendo valores menores que 6,5% o foco primário, podendo ser individualizada para grupos específicos. Cada decréscimo de 1% no nível da HbA1c em um paciente descompensado está associado a uma diminuição de aproximadamente 35% do risco de complicações microvasculares (9-12).

A hipoglicemia, definida como valores de glicemia menores que 70 mg/dL (13), é um dos fatores limitantes no tratamento, podendo potencializar déficits cognitivos agudos leves, até coma e morte (13). O ganho de peso associado às medicações também é um limitador do tratamento, exigindo ajustes de medicação e dificultando o controle glicêmico em longo prazo (14).

Os consensos para DM2 incluem medidas de mudança do estilo de vida e tratamento medicamentoso para o controle glicêmico inicial, preferencialmente com metformina como terapia isolada (15-18). A metformina é uma droga barata, segura, neutra em relação ao peso, com poucos efeitos colaterais e com um efeito significativo sobre o controle glicêmico (8, 16), apesar de na prática clínica não ser a primeira opção em mais de 40% das vezes (19). Ela reduz a HbA1c inibindo a produção hepática de glicose (20, 21), mas não impede a falência das células β pancreáticas (22, 23). Em uma coorte observacional, a falência do tratamento com uso inicial de metformina (HbA1c > 7,5%) ocorreu após um período de 27,6 meses (24).

Se as metas de controle glicêmico não são mantidas ao longo do tratamento, a recomendação é a introdução de uma segunda droga, sequencialmente uma terceira droga até a introdução de insulina (15-17, 25, 26). A inércia clínica, que leva a um retardo na progressão do tratamento de pacientes com diabetes, pode levar a um aumento da prevalência de doenças macrovasculares em longo prazo (27, 28).

1.1 Escolha da segunda opção na terapia combinada após a falência da metformina

Atualmente existem no mercado várias classes de medicações orais para o tratamento do diabetes após a falência da metformina, a saber: sulfoniluréias, glitazonas, meglitinidas, inibidores da α -glicosidase e, mais recentemente, as gliptinas (inibidores da dipeptidil peptidase-4 - iDPP-4) e gliflozinas (inibidores seletivos da sódio-co-transportador de glicose 2 - iSGLT2). Além de medicações injetáveis como as insulinas e os análogos do peptídeo idêntico ao glucagon 1 (GLP-I) (15, 16).

As drogas com características secretagogas, ou seja, que estimulam a secreção de insulina independente da concentração de glicose podem ser divididas em duas classes, sulfoniluréias e gliptinas. As sulfoniluréias são frequentemente utilizadas após a falência da terapia primária com metformina, porém apresentam risco elevado de hipoglicemia, incluindo 4% de risco de morte devido a esta (29, 30), além de ganho de peso (31, 32). Mais recentemente, as glinidas ou meglitinidas foram introduzidas no mercado, em comparação às sulfoniluréias apresentam um período de ação menor e baixo risco de hipoglicemias (33).

As glitazonas ou tiazolinideonas aumentam a sensibilidade à insulina via ativação do PPAR- γ (do inglês - *proliferator-activated receptor gama*) (34). Apresentam um efeito metabólico mais durador que as sulfoniluréias e a metformina (23). Contudo, seus principais efeitos adversos são ganho de peso, edema e predisposição para insuficiência cardíaca e risco de fraturas ósseas (23, 34).

Os análogos do GLP-I são medicações injetáveis, de curta ou longa duração, que mimetizam o efeito do GLP-I endógeno, estimulando a secreção de insulina após a ingestão de glicose e suprimindo o efeito do glucagon pancreático (35). Estão associados à perda de peso e seu principal efeito colateral são náuseas e vômitos (36).

A sitagliptina, primeira droga da classe das gliptinas foi lançada em 2006. Existem atualmente no mercado 6 drogas nesta classe, são elas: sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina e anagliptina (esta última somente

no Japão) (26, 37). Em desenvolvimento as seguintes drogas: teneligliptina, gemigliptina, trelagliptina, gosogliptina, xagliptina, dutogliptina, denagliptina e retagliptina (38-45). Elas aumentam o efeito incretínico *in vitro*, prolongando a ação do GLP-1 nativo (46). As drogas desta classe apresentam eficácia semelhante na redução de níveis de HbA1c, boa segurança e boa tolerância (46).

Em 2013, as gliflozinas foram introduzidas no mercado. Atualmente, são quatro fármacos disponíveis (canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina e empagliflozina) (26, 47) e seis (remogliflozina, sergliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, bexagliflozina e ertugliflozin) (48-53) em desenvolvimento, estudos clínicos fase II. Estes fármacos atuam aumentando a excreção urinária de glucose de forma independente da secreção de insulina (54) e apresentam eficácia semelhante na redução dos níveis de HbA1C, na segurança e na tolerância. As principais vantagens da classe são: a perda de peso e não causam hipoglicemia quando utilizadas isoladamente (55-58). Uma variação no mecanismo de ação é a sotagliflozina, que inibe o SGLT1 e SGLT2 (59). Em estudos recentes demonstraram benefícios de proteção cardiovascular e morte (60-63).

Por fim, outros agentes menos potentes disponíveis no mercado são: os inibidores da α -glicosidade, que retardam a absorção intestinal de glicose (64); o Coles velam, um sequestrador dos ácidos biliares com limitado efeito glicêmico e mecanismo de ação pouco compreendido (65); e a bromocriptina, que também apresenta um modesto efeito na glicemia e mecanismo de ação incerto (66).

Apesar do número de tratamentos disponíveis e suas possíveis combinações, permanece um desafio tanto para médicos quanto para pacientes alcançar um controle glicêmico adequado, bem como, evitar os frequentes efeitos adversos (7, 8, 15-17). Consequências não intencionais de tratamento tais como hipoglicemia e ganho de peso podem ter um impacto substancial na satisfação, adesão e qualidade de vida dos pacientes (8, 13, 14, 17, 25), portanto são considerações importantes na seleção do tratamento. Estudos mostram que a prevalência de obesidade e hipertensão entre pacientes com DM2 é superior à 50% (67), e, certamente, estes fatores devem ser considerados na escolha terapêutica. Ainda mais importante é a prevalência de hipoglicemia que se aproxima de 40% em um determinado ano, sendo 7% com risco de vida (30, 68).

1.2 Durabilidade do controle glicêmico em longo prazo

Para dificultar ainda mais a escolha de associação medicamentosa após a falência de metformina, o DM2 é uma doença progressiva (5) que cursa com uma falência medicamentosa inexorável, mas variável para cada classe de droga (23, 69).

Estudo coorte retrospectivo com 20.070 pacientes avaliou o tempo de falência da segunda medicação após a falência da monoterapia com metformina e encontrou um tempo médio de falha do tratamento igual a 3,3 anos para as glitazonas, de 2,4 anos para as sulfas e de 1,6 anos para as gliptinas (70).

Drogas com falência terapêutica precoce, antes de completar três anos da associação com a metformina, não parecem constituir a melhor alternativa medicamentosa para o segundo passo da estratégia terapêutica do DM2. O tempo de falência da segunda medicação constitui fator essencial para o sucesso terapêutico desta condição crônica, mas apresenta curso progressivo.

1.3 A revisão sistemática e metanálise em rede como ferramenta de comparação entre classes de medicações

Até o momento, algumas revisões sistemáticas e metanálises publicadas comparam a eficácia de diferentes fármacos entre as classes das gliptinas e gliflozinas após a falência do tratamento com metformina (71-77), porém o tempo máximo de análise foi de dois anos (78). Essas duas novas classes terapêuticas recém introduzidas no tratamento para o DM2 precisam de mais estudos, principalmente no que diz respeito ao perfil de segurança e eficácia em longo prazo.

Já existe na literatura médica uma revisão sistemática e metanálise avaliando apenas a segurança das gliptinas e gliflozinas associadas a metformina em estudos com até 24 semanas de duração, porém sem avaliar a eficácia das classes após a falência primária da metformina (79). Por se tratarem de classes novas, a grande maioria dos estudos randomizados utilizou sulfoniluréias como comparador após a falência com a metformina (55, 56, 80-91) e/ou placebo (43, 53, 71, 72, 75, 92-104).

Uma revisão sistemática é um estudo secundário que reúne evidências de estudos primários publicados ou não, e obtidos após pesquisa abrangente na literatura, atendendo a critérios pré-estabelecidos com o objetivo de responder a uma questão específica, estabelecendo o valor dos achados e sintetizando os resultados obtidos (105).

A metanálise é uma metodologia estatística aplicada à revisão sistemática que integra os resultados de dois ou mais estudos primários independentes (105). Ela estima com maior poder e precisão o tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, ou com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente (106).

A eficácia dos tratamentos médicos geralmente é investigada através de comparações diretas em estudos randomizados controlados. Comparações indiretas podem ser necessárias quando duas ou mais opções terapêuticas são comparadas com uma terceira opção em comum. Esta estrutura tem o nome de metanálise MTC (abreviação para a expressão em inglês *Mixed Treatment Comparisons*) (107), um tipo específico de metanálise em rede muito utilizada na tomada de decisão baseada em evidências científicas (108).

2. OBJETIVOS

Avaliar, por meio de revisão sistemática e metanálise em rede, a eficácia das gliptinas versus gliflozinas com as demais medicações para o tratamento do DM2 após falência do tratamento com metformina.

Desfecho primário:

- 1) Controle glicêmico (valor de HbA1c e eficácia) em longo prazo (estudos com duração maior que dois anos) em pacientes com DM2 após a falência com metformina e início de terapia combinada com adição de segunda droga. Sendo a eficácia definida pelo percentual de pacientes que completaram o estudo com HbA1c menor ou igual 7% em relação ao início do tratamento sem adição de uma terceira medicação de resgate.

Desfechos secundários:

- 1) Variabilidade do peso corporal em longo prazo em pacientes com DM2 após a falência com metformina e início de terapia combinada com a adição da segunda droga.
- 2) Ocorrência da frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia em longo prazo em pacientes com DM2 após a falência com metformina e início de terapia combinada com a adição da segunda droga.

3. MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e registrado na base de revisões sistemáticas PROSPERO com o número CRD42015026155 (Anexos A e B respectivamente). A metodologia da revisão sistemática e metanálise foram baseadas nos critérios da Cochrane (105) e apresentada conforme a metodologia Prisma (109).

3.1 Definições dos critérios de elegibilidade

Na avaliação inicial da literatura definiu-se como critérios de elegibilidade pacientes adultos, portadores de diabetes mellitus tipo 2 (diabete melito não insulino-dependente). Uso prévio antes da randomização de metformina isoladamente para controle glicêmico em qualquer dose, valores iniciais de HbA1c maiores que 6,5% e sendo um dos braços da randomização composto por algum fármaco classificado como alternativa para terapia combinada, segunda droga (gliptina ou gliflozina).

Devido ao diabetes ser uma doença progressiva e com deterioração glicêmica em longo prazo, só foram considerados para análise estudos com duração de 52 semanas ou mais após a randomização, para posterior avaliação do tempo de exposição máxima ao tratamento e tempo de falência.

Estudos com pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 (diabete melito insulino-dependente), pacientes pediátricos ou menores de 18 anos não foram incluídos.

3.2 Bases eletrônicas de dados pesquisadas

A estratégia de busca incluiu as bases: Pubmed via Medline, Embase, Lilacs; e como base secundária de dados, a Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) e o registro na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos da

Organização Mundial de Saúde. As buscas foram realizadas em 20 de julho de 2016, sem limitação de data de procura e idioma.

Para a literatura cinzenta foi realizada busca manual dos anais de 2015 e 2016 do Congresso da Associação Americana de Diabetes, da Sociedade Europeia para Estudos de Diabetes e da Associação Americana do Coração.

3.3 Estratégias de busca

A estratégia de busca foi montada conforme a pergunta “PICO”, a saber:

- P – população: pacientes com diabetes tipo 2 em uso prévio de metformina isolada para controle glicêmico e falência medicamentosa;
- I – intervenção: em um dos braços da randomização algum fármacos pertencentes à classe das gliptinas ou gliflozinas por pelo menos 52 semanas;
- C – controle: qualquer medicação randomizada, podendo ser medicações orais ou injetáveis, também como placebo; e
- O – desfecho: avaliação da variação da HbA1c, variação de peso e ocorrência de hipoglicemias.

Foram utilizados os descritores de “população” e “intervenção” para a pesquisa bibliográfica, segundo as orientações do Handbook da Cochrane. Buscas com alta sensibilidade e baixa precisão, utilização de texto livre e indexado e utilização de filtros validados para ensaios clínicos randomizados (105).

A estratégia de busca nas bases foi realizada por blocos:

1. Diabetes tipo 2 e termos relacionados;
2. Metformina e termos relacionados;
3. Inclui os unitermos para as bases específicas, sinônimos e nomes dos fármacos pertencentes às classes das gliptinas ou gliflozinas. Foi realizada uma pesquisa prévia na base de dados da Organização Mundial de Saúde para verificação de fármacos ainda em desenvolvimento;

4. Filtros específicos para cada base, recomendados pela Colaboração Cochrane (105).

As estratégias foram montadas buscando as publicações disponíveis para cada termo individual dentro do bloco e depois somando estes resultados, utilizando o operador booleano de soma OR. Quando finalizada as buscas dos blocos, os mesmos foram combinados de forma a obter a intersecção dos blocos através do operador booleano AND, tornando, assim, a busca mais específica. Finalizando com um filtro para estudo randomizado controlado. As estratégias se encontram no Anexo C.

3.4 Avaliação de artigos duplicados na base

Inicialmente, os artigos foram selecionados pela busca estratégica nas bases de dados, analisando-se títulos e resumos através do programa EndNote X7 como ferramenta de cadastro. Excluíram-se os artigos que estavam em duplicata na base de forma automática e de forma manual. Foi necessária, pelo menos, a leitura de todos os títulos e autores dos artigos, para que possíveis publicações repetidas fossem eliminadas da base, já que muitas vezes são publicadas em nome de diferentes autores ou em diferentes revistas.

3.5 Avaliação da elegibilidade

A triagem dos artigos para inclusão ou exclusão, baseada nos critérios de elegibilidade pré-definidos, a saber:

- 1- Ensaio clínico randomizado ou quase randomizado;
- 2- Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 em falência primária do tratamento com metformina;
- 3- Algum dos braços da randomização com fármacos da classe das gliptinas ou gliflozinas; e
- 4- Período superior a 52 meses após a randomização.

Esta etapa foi realizada por dois revisores independentes. Cada dupla avaliou título e resumo (quando disponíveis). Quando um artigo não apresentava resumo, mas o título era sugestivo de elegibilidade, este foi encaminhado para a próxima etapa de obtenção de texto completo. Na etapa de triagem, cada revisor da dupla interpretou o título e resumo e os resultados foram comparados. Se ao menos um revisor considerou o artigo elegível, ou houvesse dúvida sobre a elegibilidade, este foi levado para uma reunião de consenso.

3.6 Avaliação de artigos com textos completos

Todos os artigos elegíveis pela leitura de título e resumo tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da coleta dos critérios de elegibilidade em uma ficha clínica padronizada (Anexo D). A ficha clínica utilizada na avaliação da elegibilidade avaliou os quatro critérios estabelecidos para inclusão dos estudos na revisão do item anterior.

Nestes artigos em texto completo também foram avaliadas outras questões não abordadas na ficha clínica, mas importantes para classificação na revisão, como os desfechos, por exemplo. Não houve restrição de língua na busca estratégica. Nesta etapa foi realizada a avaliação do texto completo, havendo divergências, estas foram solucionadas por consenso.

3.7 Processo de extração de dados

A extração foi guiada por ficha padrão (Anexo E). Os artigos elegíveis forneceram os dados para as análises dos desfechos de interesse da revisão. Nos casos de dados não disponíveis os autores foram contatos (Apêndice A).

Foram avaliadas nos estudos as características de base das populações, variações da HbA1c, peso e valores de hipoglicemia por paciente em cada grupo nos tempos: seis meses, um, dois, três e quatro anos, com maior ênfase no período maior que dois anos.

Foi planejada a análise de subgrupo em relação a sexo, idade (menor de 65 ou maior/igual a 65 anos) e tempo de diagnóstico do diabetes (menor que três anos ou maior/igual a três anos).

Foi utilizado o programa Digitizelt® para estimativa dos dados não descritos, porém apresentados de forma gráfica: curva de evolução HbA1c e peso no tempo para os estudos envolvendo dapagliflozina (110) e empagliflozina (91, 111).

3.8 Plano de análises estatísticas da revisão sistemática e metanálise

A análise estatística foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa se procedeu à revisão sistemática dos estudos, analisando-se as características de base dos pacientes, definições de desfecho, intervenções e comparadores utilizados.

Como tamanho de efeito (*treatment effect or effect size*) foram utilizados diferença média padronizada (DMP - *standardized mean difference*) para as variáveis contínuas (HbA1c e variação de peso) e razão de chances (RC - *Odds Ratio*) para as variáveis categóricas (frequência de pacientes com hipoglicemia).

Os resultados foram exibidos em termos de IC 95% (intervalos de confiança de 95%) para cada uma das comparações.

Para o desfecho primário, foi estimada a eficácia terapêutica (percentual de pacientes com $HbA1c \leq 7\%$ ao final do estudo) da distribuição normal através da média amostral e desvio padrão na ausência do dado, calculado o percentual em relação ao início do estudo e realizado o teste qui-quadrado e metanálise dos valores de HbA1c.

Para os desfechos secundários, variação de peso e frequência de pacientes com hipoglicemia, foram realizadas a revisão sistemática e metanálise Bayesiana em rede (112).

Para a confecção dos gráficos foi utilizado o programa Graphpad Prism® e linguagem R. A metanálise em rede foi realizada utilizando como meta comparador a

classe das sulfoniluréias. Como ferramenta para o cálculo da metanálise, utilizou-se a linguagem R.

Foi planejado medir a consistência entre os resultados de cada estudo, utilizando-se do teste de inconsistência I^2 de Higgins (113). O relatório estatístico completo encontra-se no Apêndice B.

Para avaliação da qualidade da evidência foi utilizada uma variação da tabela de resumo de evidências (*summary of findings*) proposta pela Cochrane, adaptada para uma metanálise em rede (114).

4. RESULTADOS

4.1 Resultado da estratégia de busca

Foram recuperados da base de dados Central 262, Lilacs 2, Embase 1.359, Medline via Pubmed 876, Congresso da Sociedade Europeia para Estudo do Diabetes (EASD), seis referências, e do Reunião científica da Associação Americana de Diabetes (ADA), uma referência. A soma de todas as referências das bases eletrônicas pesquisadas totalizou 2.496 artigos. Destes, foram excluídos 257 artigos em duplicatas, totalizando 2.242 artigos para avaliação da elegibilidade.

4.2 Avaliação da elegibilidade

Para avaliação da elegibilidade, contou-se com a participação de cinco duplas de revisores [(RZ)-(RB); (RZ)-(RBN); (RZ-AB); e (RZ-MS)]. Cada dupla avaliou em média 560 artigos utilizando-se da ferramenta online covidence.com, sendo escolhidos 379 para a próxima etapa.

A Figura 1 apresenta o fluxo de obtenção dos artigos que foram considerados elegíveis para a revisão sistemática, segundo a metodologia Prisma.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos artigos incluídos

Fonte: resultado da pesquisa

A razão da exclusão dos artigos completos e os motivos encontram-se no Anexo F. O Gráfico 1 demonstra a relação entre o tempo de randomização, usando como comparador uma droga da classe das gliptinas ou gliflozinas e o número de artigos encontrados.

Gráfico 1 - Distribuição temporal dos artigos por classe de droga

Fonte: resultado da pesquisa

4.3 Avaliação da extração de dados

Foram selecionados para a revisão sistemática quatro estudos que atenderam aos critérios pré-selecionados para dapagliflozina (110, 115-121), empagliflozina (91, 111), saxagliptina (122, 123) e sitagliptina (124-126), apresentados na Tabela 2. Para facilitar a leitura, os estudos serão abreviados DAPA, EMPA, SAXA e SITA respectivamente. Um resumo das características basais dos estudos, intervenção e desfecho dos estudos selecionados encontram-se no Anexo G.

Tabela 2 – Estudos selecionados a partir da estratégia base de dados

Abreviação Medicação	Comparador	Duração estudo	Registro ClinicalTrials	Artigos selecionados
DAPA - Dapagliflozina	Glipizida	4 anos	NCT00660907	8
EMPA - Empagliflozina	Glimepirida	4 anos	NCT01167881	2
SAXA - Saxagliptina	Placebo	4 anos	NCT00121667	2
SITA - Sitagliptina	Placebo	3 anos	NCT00838903	3
	Glimepirida			
	Albuglutida			

Fonte: resultado da pesquisa

4.4 Resultados da revisão sistemática

4.4.1 Característica de base dos pacientes nos estudos

As características da população de interesse em cada estudo são apresentadas na Tabela 3. Todos os estudos foram duplos cegos, randomizados, com alocação em paralelo, com o objetivo primário tratamento.

O estudo DAPA foi concebido para durar dois anos e no seu seguimento foi feita uma extensão opcional de dois anos. O estudo EMPA foi planejado para quatro anos, sendo dois anos de seguimento e mais dois anos opcionais por centro de pesquisa.

Todos os estudos foram financiados pela indústria farmacêutica, seguindo as regras de boas práticas clínicas do *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos. As características referentes à idade, IMC e HbA1c iniciais não foram estatisticamente diferentes (Apêndice B).

Tabela 3 – Características de base por grupo nos estudos avaliados

ESTUDO	DAPA		EMPA		SAXA		SITA			
Tempo máximo de intervenção	4 anos		4 anos		4 anos		3 anos			
	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Intervenção	Comparador	Comparador
	<i>Dapaflozina</i>	<i>Glipizida</i>	<i>Emplagliflozina</i>	<i>Glimepirida</i>	<i>Saxagliptina</i>	<i>Placebo</i>	<i>Sitagliptina</i>	<i>Albiglutida</i>	<i>Glimepirida</i>	<i>Placebo</i>
Pacientes	400	401	764	775	191	179	302	302	307	101
HbA1c basal (% ± DP)	7,65 ± 0,9	7,74 ± 0,9	7,92 ± 0,8	7,92 ± 0,9	8,07 ± 0,1	8,06 ± 0,1	8,05 ± 0,8	8,09 ± 0,8	8,12 ± 0,8	8,15 ± 0,9
Idade (anos ± DP)	58 ± 9	59 ± 10	56,2 ± 10	55,7 ± 10	54,7 ± 10	54,8 ± 10	54,3 ± 10	54,3 ± 10	54,4 ± 10	56,1 ± 10
Homens - n	221	220	432	421	103	96	139	135	158	50
Branços - n	327	323	498	519	159	150	226	217	229	65
Negros - n	26	24	12	8	11	7	35	53	39	23
Asiáticos - n	27	34	254	253	3	4	20	18	16	5
Outros - n	20	20	1	0	18	18	22	17	25	10
Duração do diabetes (anos ± DP)	6 ± 5	7 ± 6	-	-			6,7 ± 7	6,0 ± 4	6,0 ± 5	6,7 ± 7
Peso inicial (Kg ± DP)	-	-	82,5 ± 19	83,0 ± 19	87,26 ± 17	87,1 ± 17	91,6 ± 19	89,6 ± 18	91,8 ± 20	91,6 ± 19
IMC (Kg/m ² ± DP)	31,7 ± 5	31,2 ± 5	30,0 ± 5	30,3 ± 5	31,23 ± 5	31,6 ± 5	32,8 ± 5	32,7 ± 6	32,5 ± 5	32,8 ± 5
Hipertensão - n (%)	282 (70)	282 (70)	469 (61)	468 (60)	-	-	172 (57)	193 (64)	185 (60)	65 (64)
Dislipidemia - n (%)	245 (61)	239 (60)	411 (54)	397 (51)	-	-	-	-	-	-

Resultados apresentados em média caso não especificado. DP: desvio padrão, n: número amostral

O peso inicial do estudo DAPA não foi disponibilizado pelos autores, o tempo de diagnóstico no EMPA foi categorizado em bandas. Não há referência a dados de hipertensão e dislipidemia no estudo SAXA e dislipidemia no estudo SITA.

Fonte: resultado da pesquisa

A faixa de inclusão de HbA1c basal e a definição de falência da terapia com metformina são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Critério inicial de entrada de HbA1c e dose inicial de metformina e titulação

Estudo	Definição de falência do tratamento com metformina (HbA1c)	Dose inicial de metformina e titulação
DAPA	>6,5% e ≤10%	Período de titulação aberta de 8 semanas. Se o paciente fazia uso prévio somente de metformina em dose < 1.500 mg/d, aumento progressivo até a dose de 1.500 mg/d. Se dose maior, manutenção da dose. Se em uso prévio de outro ADO, retirada deste e mesmo critério para ajuste dose metformina que grupo metformina isolada.
EMPA	≥7% e ≤10%	Metformina ≥1500 mg/d ou a máxima dose tolerada, ou máxima dose conforme bula local com dose estável pelo menos 12 semanas da randomização
SAXA	>7% e <10%	Dose estável de metformina (>1,500 e <2,550 mg/d) por pelo menos 8 semanas da triagem
SITA	>7% e <10%	Dose estável de metformina (>1,500 mg ou a máxima dose tolerada) por > 3 meses antes da triagem

ADO – antidiabético oral

Fonte: resultado da pesquisa

Os estudos EMPA, DAPA e SAXA selecionados indicam que houve uma orientação inicial em relação à dieta para diabetes tipo 2 e atividade física, sem outras considerações. O estudo SITA fez recomendações de dieta e atividade física (conforme recomendações da *Associação Americana de Diabetes*) que foram realizadas em todas as visitas, sendo responsabilidade dos centros de pesquisa locais definir as políticas utilizadas.

Cada estudo teve sua particularidade quanto ao aumento de dose da intervenção e do comparador, também como a definição de falência com necessidade de terapia adicional. A Figura 2 ilustra a progressão da dose da medicação durante os estudos. No Anexo H são especificadas a titulação das drogas e definição de falência e resgate terapêutico.

Figura 2 – Representação gráfica do escalonamento da medicação para cada estudo ao longo do tempo

Quanto maior a intensidade da cor, maior a chance de ajuste da medicação, conforme critério de cada estudo. No interior das barras encontram-se a dose mínima e máxima possíveis de titulação.

Fonte: resultado da pesquisa

No estudo DAPA, em dois anos a dose média de dapagliflozina foi de 9,2 mg e glipizida 15,9 mg (116). Em quatro anos, 79% dos pacientes alcançaram a dose máxima de dapagliflozina de 10 mg e 63% dos pacientes no braço glipizida receberam a dose máxima do estudo de 20 mg (110).

Não existem dados de quatro anos referentes ao braço glimepirida do estudo EMPA, porém na publicação de dois anos, somente 40% dos pacientes do grupo glimepirida utilizaram a dose máxima permitida no estudo de 4 mg, enquanto as

doses de 1, 2 e 3 mg foram utilizadas por 26, 16 e 17% da população respectivamente (91).

4.4.2 Critérios de exclusão, hipoglicemia e perda de segmento

Cada estudo classificou de forma diferente os pacientes que compuseram o perfil de segurança, também como os critérios de exclusão (efeito adverso grave, quebra no termo de consentimento e perda de segmento), nem sempre descrito nas publicações. Os critérios de hipoglicemias também variavam entre os estudos e são apresentados no Anexo I.

O número inicial e final de participantes, bem como o número final de pacientes que não necessitaram resgate ao final dos estudos estão demonstrados na Tabela 5. O número final de participantes por braço terapêutico variou entre a 54 a 81% da amostra inicial, enquanto que o número final de pacientes por braço sem resgate variou de 0 a 48%.

Tabela 5 - Número total de participantes iniciais e finais e número de pacientes ao final do estudo que não receberam terapia de resgate

ESTUDO	DAPA						EMPA						SAXA						SITA											
	Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador			Intervenção			Intervenção			Comparador			Comparador		
	Dapaflozina			Glipizida			Empagliflozina			Glimepirida			Saxagliptina			Placebo			Sitagliptina			Albiglutida			Glimepirida			Placebo		
	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%	I	F	%
Amostra de segurança	400	322	81	401	314	78	765	610	80	780	589	76	191	143	75	179	112	63	302	190	62,9	302	192	64	307	191	62,2	101	55	54
Amostra sem resgate	400	79	20	401	71	18	765	365	48	780	243	31	191	18	9	179	7	4	302	2	0,7	302	0	0	307	2	0,7	101	0	0

I= inicial; F = final

Fonte: resultado da pesquisa

4.4.3 Revisão sistemática para HbA1c

A evolução do controle glicêmico sem resgate foi avaliada periodicamente em cada estudo, foram coletados dados referentes aos tempos basal, seis meses (24-26 semanas), um, dois, três e quatro anos apresentados na Tabela 6. Apesar do estudo SITA ter tido duração de três anos, na metodologia OC (*observed cases*), todos os pacientes foram resgatados antes do término deste e por esta razão este estudo foi excluído das análises subsequentes.

Tabela 6 – Evolução temporal da HbA1c (%) sem terapia de resgate

ESTUDO	DAPA						EMPA						SAXA						SITA											
	Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador			Intervenção			Intervenção			Comparador			Comparador		
	Dapaglifozina			Glipizida			Empaglifozina			Glimepirida			Saxagliptina			Placebo			Sitagliptina			Albiglutida			Glimepirida			Placebo		
Tempo (em anos)	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n	Valor	DP	n
0	7,65	0,90	400	7,74	0,90	401	7,92	0,81	765	7,92	0,86	780	8,07	0,06	186	8,06	0,07	175	8,05	0,8	302	8,09	0,8	302	8,12	0,84	307	8,15	0,9	107
0,5	7,16	0,64	354	6,92	0,63	354	6,81	0,81	702	6,73	0,81	699	6,96	0,07	186	7,78	0,07	175	-0,6	0,98	267	-0,9	0,79	265	-0,9	0,87	271	-0,2	0,81	83
1	7,13	0,73	321	7,13	0,72	315	6,92	0,65	645	6,99	0,63	609	-	-	-	-	-	-	-0,7	1,16	244	-0,9	0,95	244	-0,8	0,96	246	-0,3	0,93	78
2	7,33	0,86	233	7,51	0,81	208	6,99	0,71	545	7,10	0,65	457	-	-	-	-	-	-	-0,6	1,17	207	-0,9	0,96	214	-0,8	1,17	216	-0,4	1,11	59
3	7,52	0,64	105	7,72	0,64	102	7,05	0,41	413	7,21	0,58	365	-0,4	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	7,45	0,68	79	7,55	0,64	71	7,27	0,39	365	7,44	0,48	243	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Valores de médios de HbA1c e desvio padrão (DP) estimados através de digitalização de gráficos nos períodos de seis meses, três anos do estudo DAPA e EMPA; e quatro anos do estudo EMPA.

O estudo DAPA utilizou a metodologia LOCF (*last observation caried forward*), estudo EMPA utilizou MMRM (*mixed effect model repeat measurement*) e estudo SITA utilizou OC (*observed cases*) para os dados incompletos durante o segmento.

Cada estudo utilizou valores de corte superior para HbA1c que variaram ao longo do estudo.

Fonte: resultado da pesquisa

Os Gráficos 2 e 3 demonstram a evolução da HbA1c no tempo no estudo DAPA e EMPA. Os dados foram extraídos das publicações e dos valores obtidos a partir das digitalizações dos gráficos. O estudo SAXA não disponibilizou os dados evolutivos da HbA1c.

Gráfico 2 – Evolução HbA1c, utilizando valores basais de HbA1c

Fonte: resultado da pesquisa

Gráfico 3 – Variação HbA1c em relação ao basal

Fonte: resultado da pesquisa

Na avaliação dos estudos com quatro anos (maior tempo de segmento), somente o estudo SAXA forneceu o número total de pacientes com HbA1c $\leq 7\%$ ao final do estudo, para os estudos DAPA e EMPA foram realizadas extrapolações utilizando-se a média amostral e desvio padrão e são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Estimativa de pacientes com HbA1c $\leq 7\%$ ao longo do segmento

ESTUDO	DAPA						EMPA						SAXA					
	Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador			Intervenção			Comparador		
	Dapagliflozina			Glipizida			Empagliflozina			Glimepirida			Saxagliptina			Placebo		
Tempo (em anos)	n $\leq$ 7 (%)			n $\leq$ 7 (%)			n $\leq$ 7 (%)			n $\leq$ 7 (%)			n $\leq$ 7 (%)			n $\leq$ 7 (%)		
	n	7	(%)	n	7	(%)	n	7	(%)	n	7	(%)	n	7	(%)	n	7	(%)
	35		35	35		49	70		47	69		57						
0,5	4	141	%	4	195	%	2	359	%	9	441	%	-	-	-	-	-	-
	32		35	31		34	64		43	60		40						
1	1	138	%	5	136	%	5	326	%	9	309	%	-	-	-	-	-	-
	23		21	20		14	54		36	45		26		23				
2	3	82	%	8	55	%	5	273	%	7	201	%	-	43	%	-	16	9%
	10			10			41		27	36		17		15				
3	5	23	6%	2	14	3%	3	206	%	5	132	%	-	29	%	-	9	5%
							36		23	24			5					
4	79	21	5%	71	14	3%	5	178	%	3	44	6%	8	14	7%	-	7	4%

Os valores percentuais são em relação ao número inicial de pacientes em cada grupo. Fonte: resultado da pesquisa

Para complementar a análise de eficácia da meta de HbA1c $\leq 7\%$, foi realizado o teste do qui-quadrado, da proporção de pacientes em cada braço com HbA1c ≤ 7 ao final do estudo em relação ao número inicial da amostra. Os dados são apresentados na Tabela 8. A empagliflozina foi o tratamento mais eficaz quando comparado com dapagliflozina e sitagliptina.

Tabela 8 – Teste do qui-quadrado: proporção de pacientes com HbA1c ≤ 7 ao final de quatro anos

BRAÇOS TERAPÊUTICOS		Tratamento 1		Tratamento 2		Q ²	p
Tratamento 1	Tratamento 2	n	prop	n	prop		
dapagliflozina	glipizida	400	0,05	401	0,03	1,09	0,296
empagliflozina	glimepirida	765	0,23	780	0,06	96,10	<0,001
sitagliptina	placebo	191	0,07	179	0,04	1,43	0,232
dapagliflozina	empagliflozina	400	0,05	765	0,23	58,94	<0,001
dapagliflozina	sitagliptina	400	0,05	191	0,07	0,67	0,415
empagliflozina	sitagliptina	765	0,23	191	0,07	23,21	<0,001

n: número da amostra, prop: proporção final de pacientes na meta, Q²: teste do qui-quadrado, p: significância estatística

Fonte: resultado da pesquisa

4.4.4 Metanálise para HbA1c

Foram analisados os dados de HbA1c referentes ao maior tempo de segmento (quatro anos). Optou-se por utilizar os valores iniciais e finais de HbA1c e não a variação em relação ao basal. Na Tabela 9 encontram-se o resumo das variáveis e no Gráfico 4 a representação da metanálise.

Tabela 9 – Metanálise para HbA1c (%) em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA

			Tratamento 1			Tratamento 2			Efeito do tratameto				
			Tratamento 1	Tratamento 2	Média	DP	Total	Média	DP	Total	DMP	IC95%I	IC95%S
HbA1c 4 anos	dapagliflozina	glipizida	7,55	0,68	79	7,55	0,64	71	0,15	-0,17	0,47		
	empagliflozina	glimepirida	7,27	0,39	365	7,44	0,48	243	0,40	0,23	0,56		
	dapagliflozina	empagliflozina	7,55	0,68	79	7,27	0,39	365	0,25	-0,11	0,61		

DP: desvio padrão, DMP: diferença média padronizada, IC95%I: 95% do intervalo de confiança inferior, IC95%S: 95% do intervalo de confiança superior

Gráfico 4 - Representação gráfica da metanálise para HbA1c em quatro anos

Fonte: resultado da pesquisa

Na comparação do estudo DAPA (dapagliflozina versus glipizida), a variação da HbA1c não apresentou significância estatística. Para o estudo EMPA (empagliflozina versus glimepirida) houve uma redução significativa da HbA1c (DMP = 0,40, IC 95% 0,23- 0,56). Na meta comparação entre dapagliflozina e empagliflozina não houve significância estatística.

Pela escassa quantidade de estudos não foi possível medir a heterogeneidade e realizar a análise de sensibilidade.

4.4.5 Revisão sistemática em relação à variação do peso

O estudo DAPA não fez referência ao peso inicial dos pacientes no início do estudo e inclui dados de pacientes após o resgate. O estudo SAXA não disponibiliza os dados relativos ao peso. Na Tabela 10, se observa a evolução do peso ao longo dos estudos. O Gráfico 5 foi confeccionado com os resultados de peso e os dados faltantes digitalizados dos estudos.

Tabela 10 – Variação do peso (Kg) nos estudos

ESTUDO	DAPA						EMPA					
	Intervenção Dapagliflozina			Comparador Glipizida			Intervenção Empagliflozina			Comparador Glimepirida		
Tempo (em anos)	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP
0,5	-	-3,7	-	-	1,3	-	706	-3,3	2,6	703	1,5	2,8
1	323	-3,2	3,2	315	1,4	3,1	643	-2,9	2,6	610	1,4	2,5
2	234	-3,7	3,9	211	1,4	3,9	555	-2,8	2,4	462	1,1	3,3
3	-	-4,0	-	-	1,1	-	443	-3,7	1,9	301	0,9	1,8
4	159	-3,7	4,1	140	0,7	4,0	336	-4,1	1,9	248	0,8	1,8

O estudo DAPA incluiu em sua análise dados de peso de pacientes após o resgate e a metodologia LOCF (*last observation carried forward*), estudo EMPA utilizou MMRM (*mixed effect model repeat measurement*). Fonte: resultado da pesquisa

Gráfico 5 – Evolução da variação de peso nos estudos DAPA e EMPA

Fonte: resultado da pesquisa

4.4.6 Metanálise em relação à variação do peso

Foram analisados os dados referentes à variação do peso basal no maior tempo de segmento (quatro anos). Na Tabela 11 encontram-se o resumo das variáveis e no Gráfico 6 a representação da metanálise.

Tabela 11 – Metanálise da variação de peso (Kg) em relação ao basal em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA

Peso 4 anos			Tratamento 1			Tratamento 2			Efeito do tratameto		
	Tratamento 1	Tratamento 2	Média	DP	Total	Média	DP	Total	DMP	IC95%I	IC95%S
	dapagliflozina	glipizida	-3,65	4,12	159	0,73	4,04	140	1,07	0,83	1,32
	empagliflozina	glimepirida	-4,06	1,87	336	0,82	1,84	248	2,63	2,40	2,85
	dapagliflozina	empagliflozina	-3,65	4,12	159	-4,06	1,87	336	1,56	1,23	1,88

DP: desvio padrão, DMP: diferença média padronizada, IC95%I: 95% do intervalo de confiança inferior, IC95%S: 95% do intervalo de confiança superior

Fonte: resultado da pesquisa

Gráfico 6 - Representação gráfica da metanálise de variação do peso em relação ao basal em quatro anos

Fonte: resultado da pesquisa

Na comparação do estudo DAPA (dapagliflozina versus glipizida), a variação do peso apresentou significância estatística, favorecendo a dapagliflozina (DMP = 1,07, IC 95% 0,83- 1,32). Para o estudo EMPA (empagliflozina versus glimepirida) a análise também demonstrou significância estatística para a empagliflozina (DMP = 2,63, IC 95% 2,40- 2,85). Na meta comparação entre dapagliflozina e empagliflozina houve significância estatística favorecendo a empagliflozina (DMP = 1,56, IC 95% 1,22- 1,88).

Pela escassa quantidade de estudos não foi possível medir a heterogeneidade e realizar a análise de sensibilidade.

4.4.7 Revisão sistemática em relação à frequência de pacientes com hipoglicemia

Houve uma variação da definição de hipoglicemia entre os estudos (Anexo I). Na Tabela 12 se observa a frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia por estudo. O Gráfico 7 foi confeccionado com a frequência percentual de pacientes com hipoglicemia nos estudos com duração de quatro anos.

Tabela 12 – Frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia por períodos de tempo

Estudo	DAPA				EMPA				SAXA			
	Intervenção		Comparador		Intervenção		Comparador		Intervenção		Comparador	
Tempo em intervalo	Dapaflozina		Glipizida		Empagliflozina		Glimepirida		Saxagliptina		Placebo	
	Eventos	<i>n</i>	Eventos	<i>n</i>	Eventos	<i>n</i>	Eventos	<i>n</i>	Eventos	<i>n</i>	Eventos	<i>n</i>
6 meses	-	-	-	-	-	765	-	780	11 (5,7)	191	10 (5,6)	179
6 ≤ 1 ano	14 (3)	406	162 (40)	408	12 (2)	-	159 (20)	-	-	-	-	-
1 ≤ 2 anos	5 (2)	315	73 (24)	309	19 (2)	-	189 (24)	-	-	-	-	-
2 ≤ 3 anos	3 (2)	204	70 (37)	188	-	-	-	-	-	-	-	-
3 ≤ 4 anos	4 (2)	178	46 (29)	162	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	22 (5)	406	210 (52)	408	24 (3)	765	218 (28)	780	22 (12)	191	21 (12)	179

Porcentagem entre parênteses. Fonte: resultado da pesquisa

Gráfico 7 – Representação gráfica da frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia

Fonte: resultado da pesquisa

4.4.8 Metanálise da frequência de pacientes com hipoglicemia

Foram analisados os dados referentes à frequência de pacientes com eventos de hipoglicemia durante todo o período de segmento dos estudos DAPA e EMPA. Na Tabela 13, encontra-se o resumo da metanálise e no Gráfico 8, a representação gráfica.

Tabela 13 – Metanálise para hipoglicemia em quatro anos nos estudos DAPA e EMPA

Hipoglicemia em 4 anos	Tratamento 1			Tratamento 2			Efeito do tratameto				
	Tratamento 1	Tratamento 2	N de casos			Prop	N de casos	Total	RC	IC95%I	IC95%S
	Prop				Total						
	dapagliflozina	glipizida	0,05	22	406	0,51	210	408	0,05	0,03	0,09
	empagliflozina	glimepirida	0,03	24	765	0,28	218	780	0,08	0,05	0,13
	dapagliflozina	empagliflozina	0,05	22	406	0,03	24	765	1,53	0,80	2,91

Prop: frequência de pacientes com hipoglicemia, N de casos: número de casos, RC: razão de chances (*odds ratio*), IC95%I: 95% do intervalo de confiança inferior, IC95%S: 95% do intervalo de confiança superior

Fonte: resultado da pesquisa

Gráfico 8 – Representação gráfica da metanálise de frequência de pacientes com hipoglicemia nos estudos DAPA e EMPA

Fonte: resultado da pesquisa

Na comparação do estudo DAPA (dapagliflozina versus glipizida), a frequência de pacientes com hipoglicemia foi significativamente maior nos pacientes em uso de glipizida (RC = 0,05, IC 95% 0,03- 0,09). Para o estudo EMPA (empagliflozina versus glimepirida) a análise também demonstrou uma frequência de pacientes com hipoglicemia maior no braço glimepirida (RC = 0,08, IC 95% 0,05- 0,13). Na meta comparação entre dapagliflozina e empagliflozina não houve significância estatística. A diferença média entre os valores basais e quatro anos de segmento para dapagliflozina, empagliflozina e sulfoniluréias foi de -0,23, -0,92 e - 0,41% (respectivamente).

Pela escassa quantidade de estudos não foi possível medir a heterogeneidade e realizar a análise de sensibilidade.

4.4.9 Resultados da metanálise – subgrupos

Por falta de dados, as análises referentes à idade, tempo de diagnóstico e sexo não foram realizadas.

4.4.10 Risco de vieses dos estudos incluídos

As características metodológicas dos ensaios clínicos randomizados incluídos foram avaliadas individualmente.

Avaliou-se a metodologia adequada de randomização, a descrição do sigilo da lista de alocação, se existiu algum nível de cegamento e se as análises seguiram o princípio de intenção de tratar.

A Tabela 14 resume os achados. De uma maneira geral, os estudos incluídos descrevem as características metodológicas utilizadas e não há limitações sérias entre os estudos.

Tabela 14 – Risco de viés baseado nas características metodológicas dos estudos incluídos

ESTUDO	DAPA	EMPA	SAXA	SITA
Randomização	+	+	+	+
Sigilo da alocação	+	+	+	+
Metodologia de medida da dos desfechos	+	+	+	+
Característica da linha de base	+	+	+	+
Dados incompletos dos desfechos	-	-	-	-
Mascaramento dos participantes e profissionais	+	+	+	+
Mascaramento em relação à avaliação dos resultados	+	+	+	+
Proteção contra contaminação	+	+	+	+
Relato seletivo	-	-	-	-
Outros vieses (Viés de desempenho)	-	-	+	-

Legenda

- - Baixo risco de viés
- - Risco de viés incerto
- - Alto risco de viés

Fonte: resultado da pesquisa

4.4.11 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada para os desfechos HbA1c, variação de peso e hipoglicemia adaptada da ferramenta GradePro para uma metanálise em rede. A Tabela 15 apresenta os resultados. As notas de rodapé justificam o decréscimo da graduação da qualidade.

Tabela 15 – Qualidade da evidência

Qual é a melhor opção terapêutica após a falência primária com metformina em longo prazo?

Pacientes: DM2 com falência primária de metformina

Intervenção: dapagliflozina e empagliflozina¹

Comparador: sulfoniluréias (glipizida e glimepirida)

Desfechos					
Diferença média ou razão de chances e intervalo de confiança.					
	Dapagliflozina		Empagliflozina		Importância
HbA1c (%)	DM 0,2	-0,2 ²	DM 0,4	-0,9 ²	-0,4 ²
	(-0,2- 0,5)	(-0,0- 0,4)	(0,2- 0,6)	(-0,4- -0,5)	
HbA1c < 7% em 4 anos	5%		23%		5% (2 estudos)
	⊕○○○ MUITO BAIXA ³		⊕○○○ MUITO BAIXA ³		
	Confidência estimada no risco relativo		Confidência estimada no risco relativo		
	Baseado em 801 pacientes (1 estudo)		Baseado em 1.541 pacientes (1 estudo)		
Variação do peso (Kg)	DM 1,1	-3,6 ²	DM 2,6	-4,1 ²	0,8 ²
	(0,8 - 1,3)	(-4,3- -3,0)	(2,4- 2,8)	(-4,1- -3,9)	(-2,3- -1,3)
	⊕○○○ MUITO BAIXA ³		⊕⊕○○ BAIXA ⁴		
	Confidência estimada no risco de vies		Confidência estimada no risco de vies		
	Baseado em 801 pacientes (1 estudo)		Baseado em 1.541 pacientes (1 estudo)		
Hipoglicemia (Frequência de pacientes com hipoglicemia)	RC 0,05	30 a menos em 100	RC 0,08	33 a menos em 100	36 em 100
	(0,03- 0,09)	(28 a 33 a menos)	(0,05- 0,13)	(31 a 34 a menos)	
	⊕⊕⊕○ MODERADA ⁵		⊕⊕⊕○ MODERADA ⁵		
	Confidência estimada no risco de vies		Confidência estimada no risco de vies		

Baseado em 801 pacientes (1 estudo)	Baeado em 1.541 pacientes (1 estudo)	
-------------------------------------	--------------------------------------	--

DM: diferença média, IC: intervalo de confiança, RC: razão de chances (*odds ratio*)

Avaliação do GRADE

Alta qualidade: é improvável que outras pesquisas mudem a confiança na estimativa de efeito.

Qualidade moderada: é provável que outras pesquisas tenham um impacto importante na confiança da estimativa de efeito e podem alterar a estimativa.

Baixa qualidade: é muito provável que outras pesquisas tenham um impacto importante na confiança da estimativa de efeito e é provável que alterem a estimativa.

Qualidade muito baixa: há muita incerteza sobre a estimativa.

¹Sem dados suficientes para a comparação com saxagliptina

²Em relação ao valor basal

³Baseado em: risco de viés não grave, inconsistência muito grave, evidência indireta não grave e imprecisão grave.

⁴Baseado em: risco de viés não grave, inconsistência grave, evidência indireta não grave e imprecisão grave.

⁵Baseado em: risco de viés não grave, inconsistência grave, evidência indireta não grave e imprecisão grave.

Fonte: resultado da pesquisa

5. DISCUSSÃO

A literatura médica ainda é carente de estudos randomizados para avaliar a eficácia dos medicamentos para diabetes mellitus tipo 2 após a falência da monoterapia com metformina em longo prazo, os três estudos com maior duração encontrados tiveram duração de quatro anos após randomização (DAPA, EMPA e SAXA). Nesta revisão, foram encontrados poucos estudos com segmento maior que dois anos, sendo que outros artigos já descreveram os efeitos terapêuticos das gliptinas e gliflozinas em um período menor ou igual a dois anos (77, 127, 128). Esta é a primeira revisão a avaliar um período de quatro anos de segmento das gliflozinas e gliptinas após falência do tratamento primário com metformina.

Todos os estudos fizeram referência a pelo menos uma orientação inicial sobre dieta e atividade física. Estratégias bem sucedidas de orientação dietética e atividade física podem provocar uma perda de peso de 5 a 8% do peso corporal total (129), que pode ter um grande impacto no controle glicêmico em longo prazo (130). Entretanto, os estudos selecionados não demonstram uma preocupação com este tema e suas consequências em longo prazo.

Muitos dos dados referentes à falência medicamentosa em longo prazo são derivados de coortes populacionais (70). O único ensaio clínico randomizado de longo prazo, que teve duração de 20 anos, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi o *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), financiado pelo governo britânico no período de 1977 a 1997 (12, 131). Este estudo foi um marco no tratamento do DM2, suas conclusões indicaram que o tratamento medicamentoso é progressivo, geralmente necessitando de várias drogas em longo prazo (132). Este estudo também consagrou a superioridade da metformina como tratamento inicial em relação à insulina e sulfoniluréias, devido à manutenção do peso e baixo risco de hipoglicemias (131).

As recomendações clínicas da *American Diabetes Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists* e Sociedade Brasileira de Diabetes sugerem como droga inicial a metformina caso não haja contraindicações (18, 133, 134), porém a escolha da segunda droga leva em consideração uma série de fatores, não havendo uma droga de escolha, porém os consensos não consideram o tempo de

falência da terapia. Portanto, se fazem necessários estudos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises que avaliem a eficácia dessas medicações e inclusão nas recomendações clínicas como um fator importante de escolha de uma segunda terapia a manutenção do controle glicêmico em longo prazo.

Os estudos selecionados nesta revisão foram patrocinados por laboratórios farmacêuticos e como critério de inclusão principal foram elegidos pacientes com DM2 em falência primária de metformina (≥ 1.500 mg/d) com HbA1c de entrada variando de 6,5 a 10%. Com exceção do estudo DAPA, que permitiu a retirada de um antidiabético oral antes do período de randomização, com subsequente ajuste da dose de metformina (116). Na abordagem mais moderna, alguns consensos já preconizam a terapia dupla inicial com HbA1 $\geq 7,5\%$ (133), devido ao risco cardiovascular aumentado em até 26% em cinco anos, na demora do controle inicial da glicemia no primeiro ano após o diagnóstico (28). Em nossa revisão, a HbA1c basal variou de 7,6 a 8,2%. Um estudo de 2015, sugeriu que a terapia tripla em paciente com diabetes recém diagnosticados, se mostrou mais eficaz para redução da HbA1c e apresentou menos hipoglicemias que a adição progressiva da terapia tripla em dois anos de seguimento (135). É possível que o tempo perdido até a falência da terapia primária, esteja relacionado a uma perda significativa da função das células β , nos estudos avaliados.

Os valores de HbA1c basal para o estudo DAPA foram menos elevados, quando comparados ao estudo EMPA em aproximadamente 0,3%, apesar de ser uma diferença pequena e sem significância estatística, quando se observa a evolução da HbA1c no tempo, partindo dos valores iniciais de HbA1c, os braços dapagliflozina e empagliflozina se aproximam em termos de controle da HbA1c em quatro anos, porém, quando os mesmos valores são comparados em relação a variações em relação aos níveis basais de HbA1c, o braço glimepirida se interpõe entre os braços empagliflozina e dapagliflozina, demonstrando que, além do perfil da droga, o valor inicial de HbA1c pode ser um preditor importante do controle em longo prazo (136). Por esta razão, se optou por trabalhar com os dados reais e não variações do basal. Na comparação entre os valores finais de HbA1c, a empagliflozina apresentou valores estatisticamente mais baixos que a dapagliflozina, duas explicações são possíveis, a primeira é que a medicação é mais potente e a

segunda é que houve um escalonamento da dose da dapagliflozina ao longo do estudo, não tendo seu efeito terapêutico máximo desde o início do estudo.

Os estudos DAPA e EMPA utilizaram como comparadores sulfoniluréias (glipizida e glimepirida), permitindo a titulação até metade da dose máxima. São limitadas na literatura as comparações entre sulfoniluréias (137), e algumas metanálises em rede usam as drogas desta classe como um meta comparador único (128, 138). A curva de evolução da HbA1c das sulfoniluréias foi semelhante à das gliflozinas. Somente 63% dos pacientes no braço glipizida receberam a dose máxima do estudo de 20 mg (110). Não existem dados de quatro anos referentes ao braço glimepirida do estudo EMPA, porém na publicação de dois anos, somente 40% dos pacientes do grupo glimepirida utilizaram a dose máxima permitida no estudo de 4 mg, enquanto as doses de 1, 2 e 3 mg foram utilizadas por 26, 16 e 17% da população, respectivamente (91). Em um estudo que avaliou a canagliflozina após a falência primária com metformina, não incluído nesta revisão por ter uma duração de dois anos, a titulação de glimepirida foi realizada até a dose máxima recomendada de 8 mg/d (139). Apesar de algumas publicações na literatura indicarem que a potência entre meia dose e dose cheia de sulfoniluréias teriam efeitos semelhantes (137, 140), não se pode caracterizar falência terapêutica das sulfoniluréias nos estudos avaliados, em pacientes que não chegam à meia dose preconizada da medicação. Além de que a hipoglicemia pode ter sido um fator limitante na titulação das drogas.

Na superposição das curvas de evolução da HbA1c nos estudos DAPA e EMPA, percebe-se que em menos de um ano a média da HbA1c já se encontrava maior que 7%, ou seja, a eficácia terapêutica não é adequada em longo prazo, compatível com outros estudos de coorte para outras classes antidiabéticas (70, 141), assim como para a canagliflozina no estudo Canvas (142). Os estudos selecionados fazem referência ao valor basal, porém os valores reais demonstram descontrole glicêmico precoce. A extrapolação das curvas da dapagliflozina e empagliflozina neste estudo mostram que em um ano apenas 35 e 43%, e em quatro anos, 5 e 23% teriam $HbA1c \leq 7\%$, respectivamente. Esses dados sugerem que o controle glicêmico já se torna ineficiente em menos de um ano de segmento na maioria dos pacientes. O estudo SAXA forneceu o número de pacientes em

saxagliptina 5 mg com HbA1c $\leq$ 7% com dois e quatro anos de segmento (23 e 7%), corroborando o mesmo achado, tanto para as gliflozinas, quanto para a saxagliptina. No estudo que avaliou canagliflozina após falência da metformina após dois anos, o perfil de evolução é semelhante ao encontrado para dapagliflozina e empagliflozina (139).

Quando comparados valores finais de HbA1c, o controle glicêmico foi semelhante nos dois braços do estudo DAPA (dapagliflozina versus gliclazida), diferente dos achados dos autores, já no estudo EMPA, a empagliflozina obteve uma resposta melhor em relação à glimepirida. Da meta comparação entre as duas gliflozinas, não houve diferença significativa, levando em consideração os critérios para resgate e titulação da droga de cada estudo. A análise apresenta qualidade da evidência baixa, devido à inconsistência grave (heterogeneidade que não pôde ser calculada) e à imprecisão grave (somente dois estudos). A manutenção dos níveis de HbA1c é “crítica” para o acompanhamento em longo prazo da doença (18, 132).

Em menos de um ano de tratamento houve uma estabilização do peso nos estudos DAPA e EMPA nos quatro braços. As duas gliflozinas tiveram uma resposta melhor em relação à variação do peso em relação às sulfoniluréias, sendo que na meta comparação houve superioridade da empagliflozina em relação à dapagliflozina. Estes dados devem ser analisados considerando possíveis confundidores como a titulação progressiva da dapagliflozina, a metodologia utilizada para dados incompletos de cada estudo (LOCF versus MMRM) e que no estudo DAPA os resultados da variação de peso incluem pacientes após o resgate terapêutico, o que dependendo da escolha poderia influenciar o resultado de maneira positiva ou negativa. A análise apresenta qualidade da evidência baixa, devido à inconsistência grave (heterogeneidade que não pôde ser calculada, mas provavelmente alta) e à imprecisão grave (somente dois estudos).

A hipoglicemia é uma preocupação frequente no tratamento do diabetes, especialmente em pacientes em uso de sulfoniluréias, nesta revisão ficou comprovada a baixa frequência de pacientes com hipoglicemia na classe das gliflozinas (dapagliflozina 5% e empagliflozina 3%) em relação a das sulfoniluréias (glipizida 52% e glimepirida 28%). Este resultado deve ser avaliado levando em consideração que cada estudo teve critérios próprios de hipoglicemia objetivos e

subjetivos. Na meta comparação não houve diferença estatisticamente significativa entre dapagliflozina e empagliflozina. A análise apresenta qualidade de evidência moderada, devido à inconsistência grave (métodos de medida diferentes), evidência indireta não grave e uma imprecisão grave (somente dois estudos).

Os dados dos ensaios clínicos randomizados foram apresentados de forma diferente, o que pode ter impactado na análise dos resultados. No estudo DAPA, para as análises dos dados faltantes foi utilizada a estratégia *last observation carried forward* (LOCF), no estudo EMPA *mixed model for repeated measures* (MMRM), já no estudo SITA a estratégia foi *observed case* (OC). Cada método faz inferências relativas às características dos dados faltantes. Se os pressupostos para qualquer método particular não são válidos, os resultados desse método podem ser tendenciosos. Os resultados baseados nesses diferentes métodos analíticos podem, portanto, ser inconsistentes, tornando a interpretação dos resultados do estudo clínico confusa. Em uma análise das diferentes metodologias feitas por um estudo em 2008 (143), conclui-se que LOCF consistentemente subestima as mudanças médias dentro do grupo de eficácia (benefício) e segurança (risco), enquanto MMRM e OC tendem a superestimar os resultados dentro do grupo.

A análise de subgrupos é um passo importante nas metanálises, pela limitação do número de estudos, tamanho das amostras e dados ausentes não foi possível realizar a mesma em relação a idade, sexo e tempo de diagnóstico do diabetes.

Um fator a ser considerado nesta análise é de perda de segmento nos estudos devido ao desenho. No estudo DAPA a previsão inicialmente de segmento era de dois anos, sendo que durante o período, foram planejados dois anos adicionais. O estudo EMPA foi idealizado para dois anos, com extensão de mais dois anos, sendo que alguns centros descontinuaram a segunda parte do estudo.

Outros fatores importantes a serem considerados são: os dados incompletos dos desfechos, relato seletivo e de desempenho (sub dose de sulfoniluréias como comparador).

Outros fatores não avaliados nesta revisão sistemática e que podem impactar a utilização clínica das gliflozinas e gliptinas são efeitos adversos, segurança

cardiovascular e custo efetividade. A literatura indica um risco maior de infecção urinária e genital na classe das gliflozinas (78), estudos recentes tem indicado também um perfil cardiovascular benéfico para as mesmas (142, 144). O custo efetividade das classes ainda precisa ser estudado na população brasileira.

6. CONCLUSÕES

Faltam estudos em longo prazo para avaliar a eficácia das gliptinas e gliflozinas após falência terapêutica de monoterapia da metformina em pacientes com DM2.

Foi identificado somente um estudo com segmento de quatro anos para gliptinas (saxagliptina), porém com dados críticos faltantes.

A eficácia do tratamento, definida pela porcentagem de pacientes com HbA1c $\leq 7\%$, é baixa em menos de um ano de segmento para as gliflozinas (empagliflozina e dapagliflozina) $< 50\%$. Em quatro anos de segmento, o perfil de eficácia da empagliflozina (23%) foi melhor que para saxagliptina (7%) e da dapagliflozina (5%), porém com valores médios de HbA1c não estatisticamente significantes. A qualidade da evidência é baixa.

A variação da perda de peso foi sustentada em quatro anos para as gliflozinas em relação às sulfoniluréias (DMP 1,1 a 2,6 Kg), sendo mais favorável a empagliflozina. A qualidade da evidência é baixa.

A frequência de pacientes com hipoglicemia foi significativamente melhor para as gliflozinas em relação as sulfoniluréias. Não houve diferenças dentro da classe das gliflozinas. A qualidade da evidência é moderada.

A heterogeneidade observada nas análises, advém do desenho dos estudos e impacta na validade externa dos achados. Desta forma, os resultados desta revisão sistemática e metanálise sugerem cautela nas generalizações dos resultados para outras populações.

Mais estudos são necessários para avaliar eficácia do controle glicêmico, variação de peso e frequência de hipoglicemia em longo prazo após introdução das gliflozinas e gliptinas na falência primária de metformina em pacientes com DM2.

7. ANEXOS

Anexo A. Aprovação Comitê de Ética FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15/07/2015, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 293/15 intitulado: “ESTUDO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4 (IDPP-4) VERSUS INIBIDORES SELETIVOS DA SÓDIO-CO-TRANSPORTADOR DE GLICOSE 2 (SGLT2) APÓS FALÊNCIA DO TRATAMENTO COM METFORMINA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2” apresentado pelo Departamento de CLÍNICA MÉDICA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Fabiano Pinheiro da Silva

Pesquisador (a) Executante: Renato Wilberto Zilli

CEP-FMUSP, 15 de Julho de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B. Registro na base PROSPERO

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 Review title
Long-term efficacy of gliflozins versus gliptins in the treatment of type 2 diabetes mellitus after metformin failure as monotherapy: systematic review and network meta-analysis
- 2 Original language title
Eficácia em longo prazo das gliflozinas versus gliptinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 após falência da metformina como monoterapia: revisão sistemática e metanálise em rede
- 3 Anticipated or actual start date
01 September 2015
- 4 Anticipated completion date
01 September 2017
- 5 Stage of review at time of this submission
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.
The review has not yet started ☒

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 Named contact
Renato Zilli
- 7 Named contact email
rwzilli@gmail.com
- 8 Named contact address
Alameda Jau, 605 ap 151 São Paulo – SP Brazil Zip 01420-000
- 9 Named contact phone number
+5511996317432
- 10 Organisational affiliation of the review
University of Sao Paulo Medical School.
<http://www.fm.usp.br/site/Home>
- 11 Review team members and their organisational affiliations
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	Renato	Zilli	University of Sao Paulo Medical School
Dr	Fabiano	Pinheiro	University of Sao Paulo Medical School
Dr	Renato	Baena	University of Sao Paulo Medical School
Dr	Fernando	Zampieri	University of São Paulo Faculty of Medicine Clinics Hospital
- 12 Funding sources/sponsors
University of Sao Paulo Medical School
- 13 Conflicts of interest
None
- 14 Collaborators
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Mrs	Rosa	Fischi	Librarian - University of Sao Paulo Medical School Library
-----	------	--------	--

Review methods

- 15 Review question(s)

Compare long-term efficacy (HbA1c, weight and hypoglycemia) of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.

16 Searches

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Science the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Lilacs and Clinical Trials (<http://www.clinicaltrials.gov>).

We will search the 2015 conference proceedings of American Diabetes Association and European Association of the Study of Diabetes (EASD).

The search strategy will include only terms relating to or describing the intervention. The terms will be combined with the Cochrane MEDLINE filter for controlled trials of interventions. The search strategy for MEDLINE is available in the published protocol. The search terms will be adapted for use with other bibliographic databases in combination with database-specific filters for controlled trials, where these are available.

There will be no language restrictions. Studies published will be considered until the date of search.

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

18 Condition or domain being studied

Treatment options in type 2 diabetes, comparing of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors

19 Participants/population

Inclusion: clinical trials that evaluated the efficacy of treatment of DPP-4 inhibitors or SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin after 52 weeks of treatment or more.
Exclusion: Non-RCT trials, RCT trials shorter than 52 weeks, animal studies

20 Intervention(s), exposure(s)

RCT's in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin evaluating the efficacy of DPP-4 inhibitors or SGLT2 inhibitors lasting more than 52 weeks.

21 Comparator(s)/control

These drugs class are relatively new. We decided to do a network analysis including other hypoglycemic agents as comparators.

22 Types of study to be included initially

We will include randomized trials to assess the efficacy of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors after metformin treatment failure in patients with type 2 diabetes.

23 Context

Compare long-term efficacy (HbA1c, weight and hypoglycemia) of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.

24 Primary outcome(s)

Primary outcome is mean change in HbA1c after 52 weeks of treatment.

25 Secondary outcomes

Secondary outcomes are weight range and the occurrence of hypoglycemia.

26 Data extraction, (selection and coding)

Our draft eligibility criteria will be pilot-tested by the team. Subsequently, two reviewers will screen the literature search results in duplicate. Conflicts will be resolved by team discussion. We will follow a consistent process for screening full-text articles and abstracting data from included studies. We will abstract data on the following characteristics: studies (e.g., location of study conduct, study design), patients (e.g., mean age and standard deviation), and results (mean change from baseline HbA1c and weight and at least one episode of hypoglycemia analyzed on an odds ratio scale)

27 Risk of bias (quality) assessment

The quality of eligible studies will be evaluated according to the Cochrane Collaboration's risk of bias tool for assessing risk of bias.

28 Strategy for data synthesis

Using the results of the systematic review to create a network of evidence, indirect comparisons will be made comparing the relative effects of treatments against the comparators.

29 Analysis of subgroups or subsets

one planned.

Review general information

- 30 Type of review
Intervention.
- 31 Language
English, Portuguese
- 32 Country
Brazil
- 33 Other registration details
Ethics Committees of University of Sao Paulo Medical School registration number - 293/15.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
None.
I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
Do you intend to publish the review on completion?
Yes
- 36 Keywords
Type 2 diabetes, metformin, treatment outcome, HbA1c, DPP-4 inhibitors, SGT2 inhibitors
- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors
None.
- 38 Current review status
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
- 39 Any additional information
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)
This field should be left empty until details of the completed review are available.
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
Give the URL where available.

Anexo C. Busca nas bases de dados

Base Pubmed via Medline

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR
(Diabetes mellitus, Type 2) OR
(NIDDM) OR
(Maturity-Onset Diabetes) OR
(Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent) OR
(Diabetes Mellitus, Adult-Onset) OR
(Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR
(Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR
(Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant) OR
(Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR
(Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR
(Diabetes Mellitus, Maturity-Onset) OR
(Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR
(Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR
(Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent) OR
(Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR
(Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR
(Diabetes Mellitus, Slow-Onset) OR
(Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR
(Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR
(Diabetes Mellitus, Stable) OR
(Stable Diabetes Mellitus) OR
(Diabetes Mellitus, Type II) OR
(Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR
(Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR
(MODY) OR
(Type 2 Diabetes Mellitus) OR
(Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR
(type 2 diabetes)

AND

("Metformin"[Mesh]) OR
(Dimethylbiguanidine) OR
(Dimethylguanylguanidine) OR
(Glucophage)

AND

("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh]) OR
(Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors) OR
(Inhibitors, Dipeptidyl-Peptidase IV) OR
(Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors) OR
(Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors) OR
(Gliptins) OR

("sitagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (Sitagliptin) OR
 (4-oxo-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro(1,2,4) triazolo(4,3-a)pyrazin-7(8H)-yl)-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine) OR
 (sitagliptin phosphate anhydrous) OR
 (sitagliptin phosphate) OR
 (sitagliptin monophosphate monohydrate) OR
 (sitagliptin phosphate monohydrate) OR
 (Januvia) OR
 (MK 0431) OR
 (MK0431) OR
 (MK-0431) OR
 ("saxagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (saxagliptin) OR
 (3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoprolinenitrile hydrate) OR
 (Onglyza) OR
 (BMS 477118) OR
 (BMS477118) OR
 (BMS-477118) OR
 ("vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (vildagliptin) OR
 ((2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile) OR
 (Galvus) OR
 (NVP-LAF237) OR
 ("Linagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (linagliptin) OR
 (Tradjenta) OR
 (BI 1356) OR
 (BI1356) OR
 (BI-1356) OR
 ("alogliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (alogliptin) OR
 (nesina) OR
 (2-((6-((3R)-3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl) benzonitrile) OR
 (SYR 322) OR
 (SYR322) OR
 (SYR-322) OR
 ("anagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (anagliptin) OR
 (anagliptin hydrochloride) OR
 (N-(2-((2S)-2-cyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)amino)-2-methylpropyl)-2-methylpyrazolo(1,5-a)pyrimidine-6-carboxamide hydrochloride) OR
 (3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine" [Supplementary Concept]) OR
 (teneligliptin) OR
 ("LC15-0444" [Supplementary Concept]) OR
 (gemigliptin) OR
 ("trelagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (trelagliptin) OR

(SYR-472) OR
 (trelagliptin succinate) OR
 ("gosogliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (Gosogliptin) OR
 (PF-00734200) OR
 (PF-734,200) OR
 (PF-734200) OR
 (xagliptin) OR
 (retagliptin) OR
 (evogliptin) OR
 ("dutogliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (dutogliptin) OR
 (PHX1149T) OR
 ("denagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (denagliptin) OR
 (4-fluoro-1-(4-fluoro-(4-fluorophenyl)phenylalanyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile) OR
 ("Sodium-Glucose Transporter 2"[Mesh]) OR
 (Sodium Glucose Transporter 2) OR
 (SGLT2 Protein) OR
 (sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors) OR
 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) OR
 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor) OR
 (inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2) OR
 (SGLT2 inhibitor) OR
 ("canagliflozin" [Supplementary Concept]) OR
 (canagliflozin) OR
 (Invokana) OR
 (1-(glucopyranosyl)-4-methyl-3-(5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl)benzene) OR
 ("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [Supplementary Concept]) OR
 (dapagliflozin) OR
 ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol) OR
 (forxiga) OR
 (BMS 512148) OR
 (BMS512148) OR
 (BMS-512148) OR
 ("empagliflozin" [Supplementary Concept]) OR
 (empagliflozin) OR
 (1-chloro-4-(glucopyranos-1-yl)-2-(4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)benzyl)benzene) OR
 (BI 10773) OR
 (BI10773) OR
 (BI-10773) OR
 (Jardiance) OR
 ("ipragliflozin" [Supplementary Concept]) OR
 (ipragliflozin) OR
 (Suglat) OR
 ("remogliflozin etabonate" [Supplementary Concept]) OR
 (remogliflozin) OR
 ("sergliflozin" [Supplementary Concept]) OR

(sergliflozin) OR
 ("6-((4-ethylphenyl)methyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-6'-
 (hydroxymethyl)spiro(isobenzofuran-1(3H),2'-(2H)pyran)-3',4',5'-triol" [Supplementary
 Concept]) OR
 (CSG452) OR
 (Apleway) OR
 (Deberza) OR
 (tofogliflozin) OR
 (1,5-anhydro-1-(5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl)-1-thioglucitol
 [Supplementary Concept]) OR
 (luseogliflozin) OR
 (Lusefi) OR
 (TS 071) OR
 (TS071 cpd) OR
 (TS-071) OR
 (bexagliflozin) OR
 (ertugliflozin) OR
 ("3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-
 ylcarbonyl)thiazolidine" [Supplementary Concept]) OR
 (teneligliptin) OR
 ("LC15-0444" [Supplementary Concept]) OR
 (gemigliptin) OR
 ("carmegliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (carmegliptin) OR
 ("denagliptin" [Supplementary Concept]) OR
 (denagliptin) OR
 (evogliptin) OR
 (DA-1229) OR
 ("isoleucyl-thiazolidide" [Supplementary Concept]) OR (isoleucine-thiazolidide) OR
 (lle-thiazolidide) OR
 (melogliptin) OR
 ("2-(2,5-difluorophenyl)-5-(2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo(3,4-c)pyrazol-5(4H)-
 yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine" [Supplementary Concept]) OR
 (Omarigliptin) OR
 (MK-3102) OR
 (PSN-9301) OR
 (PSN 9301) OR
 ("3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-
 ylcarbonyl)thiazolidine" [Supplementary Concept]) OR
 (teneligliptin) OR
 (atigliflozin) OR
 (sotagliflozin)

AND

randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab]
 OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups
 [tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[Mesh])

Busca na base Lilacs

MH:("Diabetes Mellitus Tipo 2") OR
MH:("Diabetes Mellitus, Type 2") OR
TW:(Diabetes Mellitus de Início no Adulto) OR
TW:(Diabetes Mellitus Resistente a Cetose) OR
TW:(Diabetes Mellitus não Insulinodependente) OR
TW:(Diabetes Mellitus não Insulino-Dependente) OR
TW:(Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina) OR
TW:(Diabetes Mellitus Estável) OR
TW:(DMNID) OR
TW:(Diabetes Mellitus de Início na Maturidade) OR
TW:(MODY) OR
TW:(Diabetes Mellitus de Início Gradativo) OR
MH:C18.452.394.750.149* OR
MH:C19.246.300*

AND

MH:("Metformina ") OR
MH:("Metformin ") OR
TW:(Dimetil Guanil Guanidina) OR
MH: D02.078.370.141.450*

AND

MH:("Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV") OR
MH:("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors") OR
MH:("Inibidores de Dipeptidil-Peptidasa IV") OR
TW:(Gliptinas) OR
TW:(DPP4 inhibitor) OR
TW:(Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV) OR
MH:D27.505.519.389.745.335* OR
MH:D27.505.696.422.500* OR
TW:(sitagliptin) OR
TW:(saxagliptin) OR
TW:(vildagliptin) OR
TW:(linagliptin) OR
TW:(alogliptin) OR
TW:(anagliptin) OR
TW:(teneligliptin) OR
TW:(gemigliptin) OR
TW:(trelagliptin) OR
TW:(gosogliptin) OR
TW:(xagliptin) OR
TW:(retagliptin) OR
TW:(dutogliptin) OR
TW:(denagliptin) OR
TW:(bisegliptin) OR
TW:(carmegliptin) OR
TW:(evogliptin) OR

TW:(melogliptin) OR
 TW:(omarigliptin) OR
 MH:("Transportador 2 de Glucose-Sódio") OR
 MH:("Sodium-Glucose Transporter 2") OR
 MH:("Transportador 2 de Sódio-Glucose") OR
 TW:(Transportador 2 de Sódio-Glucose) OR
 TW:(Transportador de Glucose-Sódio, 2) OR
 TW:(Transportador de Sódio-Glucose, 2) OR
 TW:(SGLT2) OR
 TW:(SGLT2 inhibitor) OR
 MH:D12.776.157.530.450.625.437.750* OR
 MH:D12.776.157.530.500.750.750* OR
 MH:D12.776.543.585.450.625.562.750* OR
 MH:D12.776.543.585.500.750.750* OR
 TW:(canagliflozin) OR
 TW:(dapagliflozin) OR
 TW:(ipragliflozin) OR
 TW:(empagliflozin) OR
 TW:(remogliflozin) OR
 TW:(sergliflozin) OR
 TW:(tofogliflozin) OR
 TW:(luseogliflozin) OR
 TW:(bexagliflozin) OR
 TW:(ertugliflozin) OR
 TW:(atigliflozin) OR
 TW:(sotagliflozin)

Busca na base Central

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	9267
#2	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	310
#3	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees	59
#4	sitagliptin or saxagliptin or vildagliptin or linagliptin or alogliptin or anagliptin or teneligliptin or gemigliptin or trelagliptin or gosogliptin or xagliptin or retagliptin or dutogliptin or denagliptin or canagliflozin or dapagliflozin or ipragliflozin or empagliflozin or remogliflozin or sergliflozin or tofogliflozin or luseogliflozin or bexagliflozin or ertugliflozin or bisegliptin or carmegliptin or evogliptin or melogliptin or omarigliptin or atigliflozin or sotagliflozin	1429
#5	metformin	4102
#6	#4 or #3 or #2	1474
#7	#1 and #5 and #6	236

Mesh descriptor para metformina retornou somente – 1651, optado pelo termo livre

Busca na base Embase

#1

'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR
'non insulin dependent diabetes mellitus'

#2

'Diabetes mellitus, Type 2' OR
'NIDDM' OR
'Maturity-Onset Diabetes' OR
'Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent' OR
'Diabetes Mellitus, Adult-Onset' OR
'Adult-Onset Diabetes Mellitus' OR
'Diabetes Mellitus, Adult Onset' OR
'Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant' OR
'Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant' OR
'Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus' OR
'Diabetes Mellitus, Maturity-Onset' OR
'Diabetes Mellitus, Maturity Onset' OR
'Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent' OR
'Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent' OR
'Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus' OR
'Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent' OR
'Diabetes Mellitus, Slow-Onset' OR
'Diabetes Mellitus, Slow Onset' OR
'Slow-Onset Diabetes Mellitus' OR
'Diabetes Mellitus, Stable' OR
'Stable Diabetes Mellitus' OR
'Diabetes Mellitus, Type II' OR
'Maturity-Onset Diabetes Mellitus' OR
'Maturity Onset Diabetes Mellitus' OR
'MODY' OR
'Type 2 Diabetes Mellitus' OR
'Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus' OR
'type 2 diabetes'

#2

'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'/exp OR
'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor'

#3

'dipeptidyl peptidase iv inhibitor'/exp OR
'dipeptidyl peptidase iv inhibitor'

#4

'sitagliptin'/exp OR sitagliptin OR
'saxagliptin'/exp OR saxagliptin OR

'vildagliptin'/exp OR vildagliptin OR
 'linagliptin'/exp OR linagliptin OR
 'alogliptin'/exp OR alogliptin OR
 'anagliptin'/exp OR anagliptin OR
 'teneligliptin'/exp OR teneligliptin OR
 'gemigliptin'/exp OR gemigliptin OR
 'trelagliptin'/exp OR trelagliptin OR
 'gosogliptin'/exp OR gosogliptin OR xagliptin OR
 'dutogliptin'/exp OR dutogliptin OR
 'denagliptin'/exp OR denagliptin OR
 'canagliflozin'/exp OR canagliflozin OR
 'dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin OR
 'ipragliflozin'/exp OR ipragliflozin OR
 'empagliflozin'/exp OR empagliflozin OR
 'sergliflozin'/exp OR sergliflozin OR
 'tofogliflozin'/exp OR tofogliflozin OR
 'luseogliflozin'/exp OR luseogliflozin OR
 'ertugliflozin'/exp OR ertugliflozin OR
 'bisegliptin'/exp OR bisegliptin OR
 'carmegliptin'/exp OR carmegliptin OR
 'evogliptin'/exp OR evogliptin OR
 'melogliptin'/exp OR melogliptin OR
 'omarigliptin'/exp OR omarigliptin OR
 'atigliflozin'/exp OR atigliflozin OR
 'sotagliflozin'/exp OR sotagliflozin OR
 retagliptin OR
 remogliflozin OR
 bexagliflozin

5

'metformin'/exp OR 'metformin'

#6

'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled
 trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR
 crossover*:de,ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):de,ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR
 (doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR
 assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#7 #1 OR #2

#8 #2 OR #3 OR #4

#9 #5 AND #6 AND #7 AND #8

#10 'human'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

#11 #9 AND #10

Anexo D. Ficha padronizada de coleta para elegibilidade

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE

Revisor:

- ☐ Anna Maria Buehler
- ☐ Renato Baena
- ☐ Marcelo Silva
- ☐ Rodrigo Antonio Brandão
- ☐ Renato Zilli

Sobrenome do autor (Se a autoria pertencer a um grupo de Pesquisa, entrar com o primeiro nome significativo do grupo)

Nome do jornal (abreviação comumente utilizada, nome no PubMed ou nome completo do jornal)

Ano de Publicação _____ **Volume** _____
Nº da 1ª página do artigo _____

Critérios de Elegibilidade

1. É um Ensaio Clínico Randomizado (ECR)?

☐ SIM ☐ Não ☐ Sem descrição/desconhecido

2. O estudo inclui portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso antes da randomização de metformina isoladamente?

☐ SIM ☐ Não ☐ Sem descrição/desconhecido

3. Algum dos braços da randomização é composto por iDDP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4 / *DDP-4 inhibitor* ou inibidores seletivos da sódio-co-transportador de glicose 2 / *SGLT2 inhibitor*) – sufixo gliptina ou glizofina)?

☐ SIM ☐ Não ☐ Sem descrição/desconhecido

4. Após a randomização, o segmento é igual ou maior a 24 semanas?

☐ SIM ☐ Não ☐ Sem descrição/desconhecido

Serão incluídos apenas estudos que são considerados elegíveis pelas instruções de elegibilidade do presente documento, isto é, caso todas as respostas para as questões a até 4 forem “sim”. Caso as respostas para algumas das questões não esteja clara no texto, os autores serão contatados para esclarecimentos.

Anexo E. Ficha de extração de dados (em inglês)

Data Extraction

Study ID:		Date form completed:
First author:	Year of study:	Data extractor:
Report ID's (type of article, abstract, site)		

Country of study:	
Funding source of study:	Potential conflict of interest from funding? Y / N / unclear

2. Study Eligibility

Study Characteristics – PROTOCOL ☐ Randomised Controlled Trial (RCT) -			Page/ Para/ Figure #
Type of study (Review authors to add/remove designs based on criteria specified in protocol)	Description in text:		
	Describe the participants included:		
Participants (Review authors insert inclusion criteria as defined in Protocol)	Are participants defined as a group having specific social or cultural characteristics?	Yes ☐ No ☐ Details: Age, sex, diabetes duration	
	How is the geographic boundary defined?	Details: Specific location (e.g. state / country):	
	Do the participants meet the criteria for inclusion?	Yes ☐ No ☐ → Exclude Unclear ☐	
Types of intervention (Review authors insert inclusion criteria as defined in Protocol)	Strategies included in the intervention	Intervention?	
	Focus of the intervention		
	Does the intervention meet the criteria for inclusion?	Yes ☐ No ☐ → Exclude Unclear ☐	
Duration of intervention	Start date:	Stop date:	Intervention duration:
	Is the duration of intervention adequate for inclusion?		Yes ☐ No ☐ → Exclude Unclear ☐
Types of outcome measures (Review authors insert inclusion criteria as defined in Protocol)	List outcomes: Primary Secondary Exploratory		
	Outcome measured at a population level or individual level ?	Details:	

Protocol)	Do the outcome measures meet the criteria for inclusion?	Yes ☐ No ☐ → Exclude Unclear ☐	
-----------	--	---	--

3. Study details

Study intention	Descriptions as stated in the report/paper	Page/ Para/ Figure #
Aim of intervention	<i>What was the problem that this intervention was designed to address?</i>	
Aim of study	<i>What was the study designed to assess? Are these clearly stated?</i>	
Equity pointer: Social context of the study	<i>e.g. was study conducted in a particular setting that might target/exclude specific populations? See also Inclusion/exclusion criteria under Methods, below.</i>	
Total study duration		

Methods	Descriptions as stated in the report/paper	Page/ Para/ Figure #
Method/s of recruitment of participants (How were potential participants approached and invited to participate? Where were participants recruited from? Does this differ from the intervention setting?)		
Inclusion/exclusion criteria for participation in study		
Representativeness of sample: Are participants in the study likely to be representative of the target population?		
Total number of intervention groups		
Assumed risk estimate (e. .baseline or population risk noted in Background)	References:	
Sample size calculation: What assumptions were made? Were these assumptions appropriate?	(Yes/No/Unclear) .	
What was the unit of randomisation? Allocation by individuals or cluster/groups		
What was the unit of analysis? Is this the same as the unit of randomisation?	(Yes/No/Unclear)	
Statistical methods used and appropriateness of these methods	(Check with your statistician if unsure about appropriateness)	

Results

Participants <i>Include if relevant</i>	Include information for each group (i.e. intervention and controls) under study	Page/ Para/ Figure #
<ul style="list-style-type: none"> What percentage of selected individuals agreed to participate? 		

• Total number randomised (or total pop. at start of study for NRCTs)		
• Number allocated to each intervention group (no. of individuals)		
• Where there any significant baseline imbalances?	Yes ☐ No ☐ Unclear ☐ Details:	
• Number and reason for (and sociodemographic differences of) withdrawals and exclusions for each intervention group		
• Were patients who entered the study adequately accounted for?		
• What percentage of patients completed the study?		
• What percentage of participants received the allocated intervention of interest?		
• Is the analysis performed by intervention allocation status (intention to treat) rather than the actual intervention received? Have any attempts been made to impute missing data?		
<ul style="list-style-type: none"> • Age (median, mean and range if possible) • Sex • Race/Ethnicity • Diabetes duration • Diagnostic criteria Metformin failure		
• Co-morbidity		
Subgroups Sex Time since diabetes diagnosis Age (> 65 years old)	Enter a description of any participant subgroups from this paper to be analysed in the review.	

Intervention Group 1

(copy and paste table for each Intervention group)

Group name:	(State brief name for this intervention group.)	Page/ Para/ Figure #
Details of intervention or control condition (Include if relevant in sufficient detail for replication)		
<ul style="list-style-type: none"> • Setting eg multicentre, university teaching hospitals, rural, metropolitan, school, workplace, community, GP clinic, etc. 		

• Theoretical basis (include key references)		
• Content (list the strategies intended and delivered)		
• Did the intervention include strategies to address diversity/disadvantage?	<i>Enter a description of any relevant strategies</i>	
• Delivery (eg. Stages (sequential or simultaneous), timing, frequency, duration, intensity, fidelity – process indicators)		
• Providers (who, number, education/training in intervention delivery, ethnicity etc. if potentially relevant to acceptance and uptake by participants)		
• Co-interventions Diet and exercise? Other medications?		
Duration of intervention		
Duration of follow-up		

Outcomes A1c, weight, hypoglaecemia

(This table is set up for 2 outcome measure to save spaces, copy and paste table as often as required)

Question	Outcome 1 A1c	Page/ Para/ Figure #	Outcome 2 weight	Page/ Para/ Figure #	Outcome 3 Hypoglaecemia Frequency	Page/ Para/ Figure #
Is there an analytic framework applied (e.g. logic model, conceptual framework)?						
Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant)						
Type of outcome: Is this a modifiable variable (Community level, neighbourhood level, individual level) or desired health outcome						
Time points measured						
Time points reported						
Is there adequate latency for the outcome to be						

observed?						
Is the measure repeated on the same individuals or redrawn from the population / community for each time point?						
Unit of measurement (if relevant)						
For scales – upper and lower limits and indicate whether high or low score is good						
How is the measure applied? Telephone survey, mail survey, in person by trained assessor, routinely collected data, other						
How is the outcome reported? Self or study assessor						
Is this outcome/tool validated?						
...And has it been used as validated?						
Is it a reliable outcome measure?						
Is there adequate power for this outcome?						
Were PROGRESS categories analysed by outcome? Indicate the letters of those that outcomes were analysed by (place of residence, race, occupation, gender, religion, education, SES, social capital)						

Results

Copy and paste the appropriate table for each outcome and subgroup at each timepoint, including baseline

For RCT/CCT

Dichotomous outcome

Hipoglycaemia Frequency

page/para/fig

Comparison					
Outcome					
Subgroup					
Timepoint	6 months				
Results	Intervention		Comparison		
	Events	No. participants	Events	No. participants	
No. of missing participants and reasons					
Any other results reported					
Reanalysis required? (specify - (e.g. correlation adjustment)					
Reanalysis possible?	yes/no/unclear				
Reanalysed results					
Timepoint	1 year				
Results	Intervention		Comparison		
	Events	No. participants	Events	No. participants	
No. of missing participants and reasons					
Any other results reported					
Reanalysis required? (specify - (e.g. correlation adjustment)					
Reanalysis possible?	yes/no/unclear				
Reanalysed results					
Timepoint	2 years				
Results	Intervention		Comparison		
	Events	No. participants	Events	No. participants	

No. of missing participants and reasons					
Any other results reported					
Reanalysis required? (specify - (e.g. correlation adjustment)					
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>				
Reanalysed results					
Timepoint	3 years				
Results	Intervention		Comparison		
	Events	No. participants	Events	No. participants	
No. of missing participants and reasons					
Any other results reported					
Reanalysis required? (specify - (e.g. correlation adjustment)					
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>				
Reanalysed results					
Timepoint	4 years				
Results	Intervention		Comparison		
	Events	No. participants	Events	No. participants	
No. of missing participants and reasons					
Any other results reported					
Reanalysis required? (specify - (e.g. correlation adjustment)					
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>				

Reanalysed results		
--------------------	--	--

For RCT/CCT

Continuous outcome

HbA1c

page/para/fig

Comparison							
Outcome							
Subgroup							
Baseline	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
Timepoint	6 months						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	yes/no/unclear						
Reanalysed results							
Timepoint	1 year						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							

Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results							
Timepoint	2 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results							
Timepoint	3 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						

Reanalysed results							
Timepoint	4 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	yes/no/unclear						
Reanalysed results							

Continuous outcome				Weight			page/para/fig
Comparison							
Outcome							
Subgroup							
Baseline	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
Timepoint	6 months						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							

Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results							
Timepoint	1 year						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results							
Timepoint	2 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						

Reanalysed results							
Timepoint	3 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results							
Timepoint	4 years						
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (or other variance)	No. participants	Mean	SD (or other variance)	No. participants	
No. missing participants and reasons							
Any other results reported							
Reanalysis required? (specify)							
Reanalysis possible?	<i>yes/no/unclear</i>						
Reanalysed results	<i>yes/no/unclear</i>						

Other relevant information

Were outcomes relating to harms/unintended effects of the intervention described? Include any data for these in the outcomes tables above		
Potential for author conflict <i>ie. evidence that author or data collectors would benefit if results favoured the intervention under study or the control</i>		
Key conclusions of the study authors		
Could the inclusion of this study potentially bias the generalisability of the review? Equity pointer: Remember to consider whether disadvantaged populations may have been excluded from the study.		
Additional notes by review authors		

Risk of bias assessment

Please refer to Chapter 8 - *Table 8.5.c: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool and to the Cochrane EPOC Group's guidance for assessing Risk of bias for studies with a separate control group (RCTs, CCTs, CBAs).*

Domain	Review authors' judgement*	Description	Page/ Para/ Figure #
Was the allocation sequence adequately generated?	Yes / No / Unclear	<i>Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.</i>	
Was allocation adequately concealed?	Yes / No / Unclear	<i>Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.</i>	
Were baseline outcome measurements similar?	Yes/No/Unclear	<i>Note whether baseline outcome measurements were reported and whether there were any important differences between groups. If there were important differences between groups, note whether appropriate adjusted analysis was performed to account for this.</i>	
Were baseline characteristics similar?	Yes/No/Unclear	<i>Note whether baseline characteristics were reported and whether there were any important differences between groups.</i>	
Were incomplete outcome data adequately addressed? Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Yes / No / Unclear	<i>Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.</i>	

<p>Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?</p> <p><i>Separate assessments should be made for relevant groups of people involved in the study i.e participants, outcome assessors, investigators, data assessors etc</i></p>	<p>Yes / No / Unclear</p>	<p><i>Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective, or whether blinding was appropriate.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Participants – yes, no, unclear <i>[record supporting statement from study].</i> Investigators – yes, no, unclear <i>[record supporting statement from study].</i> Outcomes assessors – yes, no, unclear <i>[record supporting statement from study].</i> <p>Data assessors – yes, no, unclear <i>[record supporting statement from study].</i></p>	
<p>Was the study adequately protected against contamination?</p>	<p>Yes/No/Unclear</p>	<p><i>State whether and how the possibility of contamination was minimised by the study design/implementation.</i></p>	
<p>Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?</p> <p><i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i></p>	<p>Yes / No / Unclear</p>	<p><i>State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.</i></p>	
<p>Other sources of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> 	<p>Yes / No / Unclear</p>	<p><i>State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.</i></p>	

* Note: For each section above 'Yes' indicates a 'low risk of bias'; 'No' indicates a 'high risk of bias'; 'Unclear' indicates an 'uncertain risk of bias'. When entering the data into RevMan, the options to choose from will be 'Low', 'High' and 'Unclear'

Results

Comparison: _____

Outcome: _____

Subcategory: _____

Treatment group:		Control group:	
Observed (n)	total (N)	observed (n)	total (N)

	Treatment group:	Control group:
Total randomised		
excluded*		
Observed		
lost to follow up*		

*Reasons for loss/exclusion:

Subcategory: _____

Treatment group:		Control group:	
Observed (n)	total (N)	observed (n)	total (N)

	Treatment group:	Control group:
Total randomised		
excluded*		
Observed		
lost to follow up*		

*Reasons for loss/exclusion

Anexo F. Razão das exclusões

Legenda:

- 1- Não é um estudo randomizado controlado
- 2- Não tem monoterapia prévia com metformina
- 3- Estudos com duração menor que dois anos ou subanálise destes.

Titulo	Autores	Revista	Motivo
2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial.	Gallwitz, Baptist; Rosenstock, Julio; Rauch, Thomas; Bhattacharya, Sudipta; Patel, Sanjay; von Eynatten, Maximilian; Dugi, Klaus A; Woerle, Hans-Juergen	Lancet	3
Achieving reductions in HbA1c $\geq 1\%$ without hypoglycemia with saxagliptin combination therapy: Post HOC analysis of 4 randomized controlled studies in patients with type 2 diabetes	Karyekar, C.; Frederich, R.; Donovan, M.; Ravichandran, S.	Diabetes	3
Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment	Bader, G.; Ferrannini, E.; Bo, A.; Fonseca, V.; Zinman, B.; Matthews, D.	Diabetologia	3
Achieving the composite end point of HbA1c <7%, no hypos, and no weight gain: Comparison between vildagliptin and glimepiride after 2 years of treatment	Ferrannini, E.; Bader, G.; Ahren, B.; Fonseca, V.; Zinman, B.; Matthews, D.	Diabetes	3
Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52weeks.	Kadowaki, T.; Tajima, N.; Odawara, M.; Nishii, M.; Taniguchi, T.; Ferreira, J. C. A.	Journal of Diabetes Investigation	1
After one year of treatment, liraglutide more successfully reduces HbA1c than sitagliptin across a broad range of	Davies, M.; Pratley, R.; Montanya Mias, E.; Xu, Y.; Hartvig, H.; Sesti,	Diabetologia	3

baseline HbA1c values, when both are combined with metformin	G.		
Alogliptin superior to glipizide in composites of a1c reduction, no hypoglycemia, and no weight gain in patients with T2DM	Camisasca, R.; Bron, M.; Fleck, P.; Wilson, C.; Del Prato, S.	Diabetes	3
Anagliptin and sitagliptin as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension	Jin, S. M.; Park, S. W.; Yoon, K. H.; Min, K. W.; Song, K. H.; Park, K. S.; Park, J. Y.; Park, I. B.; Chung, C. H.; Baik, S. H.; Choi, S. H.; Lee, H. W.; Lee, I. K.; Kim, D. M.; Lee, M. K.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Association of patient-reported hypoglycemia with health-related quality of life (HRQL) in type 2 diabetes (T2D) patients: Results from a clinical trial	Gruenberger, J. B.; Gilet, H.; Estève, L.; Viala-Danten, M.	Diabetes	3
Canagliflozin (CANA) compared with sitagliptin (SITA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on metformin (MET) over 52 weeks	Lavalle González, F. J.; Januszewicz, A.; Davidson, J.; Qiu, R.; Tong, C.; Meininger, G.	Diabetes	3
Canagliflozin demonstrates durable glycaemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin	Langslet, G.; Cefalu, W. T.; Leiter, L. A.; Yoon, K. H.; Arias, P.; Xie, J.; Balis, D.; Millington, D.; Vercruysse, F.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetologia	3
Canagliflozin demonstrates durable glycemic improvements over 104 weeks compared with glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus on metformin	Leiter, L. A.; Langslet, G.; Cefalu, W. T.; Ho Yoon, K.; Arias, P.; Xie, J.; Balis, D.; Millington, D.; Vercruysse, F.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Canadian Journal of Diabetes	3

Canagliflozin is superior to sitagliptin in reducing both HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus	Scherthaner, G.; Hieronymus, L.; Jodon, H.; Vijapurkar, U.; Meininger, G.; Canovatchel, W.	Diabetologia	3
Canagliflozin reduces both HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus on background metformin	Langslet, G.; Davidson, J. A.; Valentine, V.; Vijapurkar, U.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetologia	3
Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces body weight mainly through loss of fat mass in subjects with type 2 diabetes	Toubro, S.; Cefalu, W. T.; Xie, J.; Sullivan, D.; Usiskin, K.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetologia	3
Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Ahr�n, B.; Foley, J. E.; Ferrannini, E.; Matthews, D. R.; Zinman, B.; Dejager, S.; Fonseca, V. A.	Diabetes care	3
Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials	Schweizer, A.; Dejager, S.; Foley, J. E.; Shao, Q.; Kothny, W.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.	DeFronzo RA.; Lewin A.; Patel S.; Liu D.; Kaste R.; Woerle HJ.; Broedl UC.	Diabetes care	3
Comparative study of sitagliptin with pioglitazone for strict glycemic control: The compass study	Takahata, M.; Nakamura, A.; Tajima, K.; Inazumi, T.; Komatsu, Y.; Tamura, H.; Yamazaki, S.; Kondou, Y.; Yamada, M.; Kimura, M.; Terauchi, Y.	Diabetes	3
A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination	Filozof, C; Gautier, J-F	Diabetic medicine	3

with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study.			
Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.	Bolli,G.; Dotta,F.; Colin,L.; Minic,B.; Goodman,M.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial	Bailey, C. J.; Gross, J. L.; Hennicken, D.; Iqbal, N.; Mansfield, T. A.; List, J. F.	BMC Medicine	3
Dapagliflozin and insulin resistance in patients with type 2 diabetes	Katz, A.; Yeh, H.	Diabetes	3
Dapagliflozin as Monotherapy or Combination Therapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: an Open-Label Study	Kaku K; Maegawa H; Tanizawa Y; Kiyosue A; Ide Y; Tokudome T; Hoshino Y; Yang J; Langkilde AM	Diabetes Therapy	1
Dapagliflozin in type 2 diabetes: Effectiveness across the spectrum of disease and over time	Parikh, S.; Wilding, J.; Jabbour, S.; Hardy, E.	International Journal of Clinical Practice	3
Dapagliflozin produces long-term reductions in body weight, waist circumference and total fat mass in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin	Bolinder, J.; Ljunggren, Å.; Johansson, L.; Wilding, J. P. H.; Langkilde, A. M.; Sjöström, C. D.; Sugg, J.; Parikh, S.	Diabetologia	3
Dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, has a low propensity to cause hypoglycemia in patients with type 2 diabetes	Rohwedder, K.; Hrubá, V.; Salsali, A.; Ying, L. H.; Sugg, J.; List, J. F.; Parikh, S. J.	Diabetes	3
Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, has a low propensity to cause hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes	Rohwedder, K.; Hrub, V.; Salsali, A.; Ying, L.; Sugg, J.; List, J. F.; Parikh, S.	Diabetologia	3
Diabetes-Related Quality Measure Attainment: Canagliflozin Versus Sitagliptin Based on a Pooled Analysis	Bailey, Robert, A.; Vijapurkar, Ujjwala; Meininger, Gary, E.;	American Journal of Managed Care	3

of 2 Clinical Trials.	Rupnow, Marcia F. T.; Blonde, Lawrence		
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and beta-cell function.	Derosa,G.; Carbone,A.; D'angelo,A.; Querci,F.; Fogari,E.; Cicero,A. F.; Maffioli,P.	Expert opinion on pharmacotherapy	3
Regardless of the degree of glycaemic control, linagliptin has lower hypoglycaemia risk than all doses of glimepiride, at all time points, over the course of a 2-year trial	Gallwitz, B.; Rosenstock, J.; Patel, S.; von Eynatten, M.; Hehnke, U.; Mehlburger, L.; Dugi, K. A.; Woerle, H. J.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Regardless of the degree of glycemic control, Linagliptin (LINA) has lower hypoglycemia risk than all doses of Glimepiride (GLIM), at all time points over a 2-year trial	Gallwitz, B.; Rosenstock, J.; Patel, S.; Von Eynatten, M.; Hehnke, U.; Mehlburger, L.; Dugi, K. A.; Woerle, H. J.	Diabetologie und Stoffwechsel	3
Safety and efficacy of dulaglutide versus sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (award-5)	Guerci, B.; Weinstock, R.; Umpierrez, G.; Nauck, M.; Boleyn, K.; Skrivanek, Z.; Milicevic, Z.	Canadian Journal of Diabetes	3
Safety and efficacy of dulaglutide vs sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5)	Guerci, B.; Weinstock, R. S.; Umpierrez, G.; Nauck, M. A.; Boleyn, K.; Skrivaneck, Z.; Milicevic, Z.	Diabetologia	3
Safety and efficacy of dulaglutide vs. sitagliptin after 104 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5)	Weinstock, R. S.; Umpierrez, G. E.; Guerci, B.; Nauck, M. A.; Boleyn, K. L.; Skrivanek, Z.; Milicevic, Z.	Diabetes	3
Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a	Weinstock, R. S.; Guerci, B.; Umpierrez, G.; Nauck, M. A.; Skrivanek, Z.; Milicevic, Z.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3

randomized, phase III study			
Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study	Seck, T.; Nauck, M.; Sheng, D.; Sunga, S.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.	International Journal of Clinical Practice	3
Safety and tolerability of empagliflozin (EMPA) in phase III trials and their extensions in patients with type 2 diabetes (T2DM)	Roden, M.; Merker, L.; Christiansen, A. V.; Roux, F.; Hantel, S.; Salsali, A.; Kim, G.; Meinicke, T.; Lund, S. S.; Hach, T.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.	Diabetologia	3
Safety and tolerability of linagliptin in patients with type 2 diabetes: A comprehensive pooled analysis of 22 placebo-controlled studies.	Lehrke, M.; Marx, N.; Patel, S.; Seck, T.; Crowe, S.; Cheng, K.; Von Eynatten, M.; Johansen, O. E.	Clinical therapeutics	3
Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes	Williams-Herman, D.; Engel, S. S.; Round, E.; Johnson, J.; Golm, G. T.; Guo, H.; Musser, B. J.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.	BMC Endocrine Disorders	3
Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis	Williams-Herman, D.; Round, E.; Swern, A. S.; Musser, B.; Davies, M. J.; Stein, P. P.; Kaufman, K. D.; Amatruda, J. M.		3
Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies	Engel, S. S.; Round, E.; Golm, G. T.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.		3
Safety of linagliptin in 8,778 patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 23 placebo-controlled, randomized clinical trials	Scherthaner, G.; Khunti, K.; Patel, S.; Cheng, K.; Mattheus, M.; Woerle, H. J.	Diabetes	3
Safety of linagliptin in 8778 patients with type 2 diabetes mellitus: Pooled analysis of 23 placebo-controlled randomised clinical trials	Scherthaner, G.; Khunti, K.; Patel, S.; Cheng, K.; Mattheus, M.; Woerle, H. J.	Diabetologia	3

Safety of saxagliptin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus	Hirshberg, B.; Parker, A.; Edelberg, H.; Donovan, M.; Iqbal, N.	Diabetes/Metabolism Research and Reviews	3
Safety profile of saxagliptin (SAXA) in combination with 2 other agents: Data from dual-therapy trials in patients receiving rescue treatment	Allen, E.; Karyekar, C.; Åhman, P.	Diabetes	3
Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of 25 clinical studies	Round, E. M.; Engel, S. S.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.	Drugs and Aging	3
Saxagliptin (SAXA) efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) stratified by cardiovascular (CV) risk factors	Cook, W.; Bryzinski, B.; Allen, E.; Hirshberg, B.	Endocrine Reviews.	3
Saxagliptin (SAXA) vs Glipizide (GLIP) as add-on therapy to metformin (MET) for type 2 diabetes (T2D): Assessment of HbA1c, hypoglycemia, and weight gain	Bouzamondo, H.; Karyekar, C.; Berglind, N.; Allen, E.	Diabetes	3
Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus stratified by cardiovascular disease history and cardiovascular risk factors: analysis of 3 clinical trials	Cook, W.; Minervini, G.; Bryzinski, B.; Hirshberg, B.	Postgrad Med	3
Distribution of weight loss with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus over 104 weeks	Stenlund, K.; Blonde, L.; Fung, A.; Xie, J.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetologia	3
Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 years when used in combination with metformin	Del Prato, S.; Camisasca, R.; Wilson, C.; Wilson, C.; Fleck, P.	Diabetologia	3
Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide when used in combination with metformin: 1 year interim analysis	Del Prato, S.; Camisasca, R.; Wilson, C.; Fleck, P.	Diabetes	3
Durability of the efficacy and safety of	Del Prato, S.;	Diabetes, Obesity	3

alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study	Camisasca, R.; Wilson, C.; Fleck, P.	and Metabolism	
Early onset of increased hypoglycemic incidence with glipizide (GLIP) vs. saxagliptin (SAXA) in type 2 diabetes patients on metformin	Frederich, R.; Parikh, S. J.; Allen, E.; Bryzinski, B.; Cook, W.; Hirshberg, B.	Diabetes	3
Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, β -cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients	Derosa, G.; Carbone, A.; Franzetti, I.; Querci, F.; Fogari, E.; Bianchi, L.; Bonaventura, A.; Romano, D.; Cicero, A. F.; Maffioli, P.	Diabetes Research and Clinical Practice	3
The efficacy and effectiveness in HbA1c-lowering is dependent on baseline body mass index (BMI) for sitagliptin but not canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM)	Diels, J.; Angermund, R.; Schroeder, M.; Worbes-Cerezo, M.; Thompson, G.	Value in Health	3
Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study.	Seino, Y.; Miyata, Y.; Hiroi, S.; Hirayama, M.; Kaku, K.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Efficacy and safety of anagliptin compared with sitagliptin as an add-on for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Jin, S. M.; Park, S. W.; Yoon, K. H.; Lee, M. K.	Diabetes research and clinical practice	3
Efficacy and safety of Canagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus on background metformin	Januszewicz, A.; Lavalley González, F.; Davidson, J.; Qiu, R.; Tong, C.; Hamilton, G.; Meininger, G.	Diabetologie und Stoffwechsel	3
Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial	Cefalu, W. T.; Leiter, L. A.; Yoon, K. H.; Arias, P.; Niskanen, L.; Xie, J.; Balis, D. A.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	The Lancet	3

Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes on background metformin	Niskanen, L.; Cefalu, W. T.; Leiter, L. A.; Xie, J.; Balis, D.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetologia	3
Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on background metformin	Leiter, L. A.; Cefalu, W. T.; Niskanen, L.; Xie, J.; Millington, D.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Canadian Journal of Diabetes	3
Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (award-5)	Nauck, M.; Weinstock, R.; Umpierrez, G.; Guerci, B.; Boleyn, K.; Skrivaneck, Z.; Milicevic, Z.	Canadian Journal of Diabetes	3
Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5)	Nauck, M.; Weinstock, R. S.; Umpierrez, G. E.; Guerci, B.; Skrivaneck, Z.; Milicevic, Z.	Diabetes Care	3
Efficacy and safety of dulaglutide vs. Sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes (AWARD-5)	Nauck, M. A.; Weinstock, R. S.; Umpierrez, G. E.; Guerci, B.; Boleyn, K.; Skrivaneck, Z.; Milicevic, Z.	Diabetes	3
Efficacy and safety of ipragliflozin (IPRA) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) stratified by Body Mass Index (BMI)	Kashiwagi, A.; Yoshida, S.; Nakamura, I.; Kazuta, K.; Ueyama, E.; Takahashi, H.; Satomi, H.; Kosakai, Y.; Kawamuki, K.	Diabetes	3
Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	Seino, Y.; Inagaki, N.; Haneda, M.; Kaku, K.; Sasaki, T.; Fukatsu, A.; Ubukata, M.; Sakai, S.; Samukawa, Y.	J Diabetes Invest	2
Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus	Minervini, G.; Cook, W.; Bryzinski, B.	Endocrine Practice	3

and cardiovascular disease history or cardiovascular risk factors	Hirshberg, B.		
Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes a randomized, open-label trial.	Pratley,R. E.; Nauck,M. A.; Bailey,T.; Montanya,E.; Filetti,S.; Garber,A. J.; Thomsen,A. B.; Furber,S.; Davies,M.	Diabetes care	3
Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial)	Bergenstal, R. M.; Forti, A.; Chiasson, J. L.; Woloschak, M.; Boldrin, M.; Balena, R.	Diabetes Therapy	3
Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial	Nauck, M. A.; Meininger, G.; Sheng, D.; Terranella, L.; Stein, P. P.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION)	Scherthaner, G.; Duran-Garcia, S.; Hanefeld, M.; Langslet, G.; Niskanen, L.; Ostgren, C. J.; Malvoldi, E.; Hardy, E.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Efficacy of add-on vildagliptin therapy to metformin for type ii diabetes mellitus patients in South Indian resource limited settings-pilot study	Vigneshwaran, E.; Venkatesh, K.; Kirankumar, C.; Rubiya, S.; Padmanabhareddy, Y.; Achar, B.	Value in Health	2
Efficacy of saxagliptin as an add-on to oral monotherapy in the phase 3 clinical development program: predictive factors of the treatment response in type 2 diabetes	Gautier, J. F.; Sauvanet, J. P.	Ann Endocrinol (Paris)	3
Empagliflozin as add-on to metformin in patients with Type 2 diabetes	Merker, L.; Haring, H. U.; Vedel Christiansen, A.; Roux, F.; Salsali, A.; Kim, G.; Meinicke,	Diabetic Medicine	3

	T.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.		
Evaluation of the positive effects on insulin-resistance and beta-cell measurements of vildagliptin in addition to metformin in type 2 diabetic patients	Derosa, G.; Ragonesi, P. D.; Carbone, A.; Fogari, E.; D'Angelo, A.; Cicero, A. F.; Maffioli, P.	Pharmacological Research	3
Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy	Ferrannini, E.; Fonseca, V.; Zinman, B.; Matthews, D.; Ahren, B.; Byiers, S.; Shao, Q.; Dejager, S.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Fixed dose combinations of empagliflozin/linagliptin for 52 weeks as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes	Patel, S.; DeFronzo, R.; Lewin, A.; Liu, D.; Kaste, R.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.	Diabetologia	3
Further improvement in glycaemic control and weight loss observed in patients with Type 2 diabetes switched from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analogue liraglutide	Matthews, D. R.; Pratley, R. E.; Nauck, M. A.; Bailey, T.; Montanya, E.; Davies, M. J.; Filetti, S.; Garber, A. J.; Thomsen, A. B.	Diabetic medicine	3
The GLP-1 analogue liraglutide provides more effective glycaemic control and weight reduction over one year compared with sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	Davies, M.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.; Pratley, R.	Diabetic medicine	3
Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes receiving concomitant statin therapy	Bryzinski, B.; Allen, E.; Cook, W.; Hirshberg, B.	Journal of Diabetes and Its Complications	3
Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial.	Goke, B; Gallwitz, B; Eriksson, J; Hellqvist, A; Gause-Nilsson, I; D1680C00001 Investigators	International journal of clinical practice	3
Saxagliptin is non-inferior to glipizide	GÅtke, B.; Gallwitz,	Diabetes	3

when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus	B.; Eriksson, J.; Hellqvist, A.; Gause- Nilsson, I.		
Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	Wang, M. M.; Lin, S.; Chen, Y. M.; Shu, J.; Lu, H. Y.; Zhang, Y. J.; Xie, R. Y.; Zeng, L. Y.; Mu, P. W.	Diabetes research and clinical practice	3
Saxagliptin versus glipizide as add-on therapy to metformin: assessment of hypoglycemia	Mintz, M. L.; Minervini, G.	Curr Med Res Opin	3
Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A 2-year assessment of HbA1c, hypoglycaemia, and weight gain in a randomised, double-blind study	Allen, E.; Berglind, N.	Diabetologia	3
Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial	Goke, B.; Gallwitz, B.; Eriksson, J. G.; Hellqvist, A.; Gause- Nilsson, I.	Int J Clin Pract	3
Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy to metformin for type 2 diabetes mellitus (T2DM): Long-term safety and efficacy	Goke, B.; Gallwitz, B.; Eriksson, J.; Bokelundsingh, S.; Gause-Nilsson, I.	Diabetes	3
Simultaneous reduction in both HbA1c and body weight with canagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus over 104 weeks	Langslet, G.; Leiter, L. A.; Vijapurkar, U.; Davies, M.; Canovatchel, W.	Diabetologia	3
Sitagliptin (SITA) provides similar glycemic control with weight loss and less hypoglycemia compared to sulfonylurea (SU) in older patients with type 2 diabetes (T2DM)	Seck, T.; Engel, S. S.; Chen, Y.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B.	Diabetes	3
Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction,	Seck, T. L.; Engel, S. S.; Williams-Herman,	Diabetes Research and Clinical Practice	3

lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide	D. E.; Sisk, C. M.; Golm, G. T.; Wang, H.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.		
Sitagliptin provides similar glycaemic improvement with less hypoglycaemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulphonylurea	Shankar, R.; Engel, S. S.; Xu, L.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.	Diabetologia	3
Sitagliptin provides similar glycemic improvement with less hypoglycemia in the elderly with type 2 diabetes mellitus compared to sulfonylurea	Shankar, R.; Engel, S. S.; Xu, L.; Golm, G. T.; Davies, M. J.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.	Diabetes	3
Slope of decline in HbA1c with empagliflozin appears to be greater than the slope with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes (T2DM)	DeFronzo, R. A.; Elsassner, U.; Lund, S. S.; Hach, T.	Diabetes	3
Sustained efficacy of dapagliflozin when added to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy	Bailey, C. J.; Gross, J. L.; Yadav, M.; Iqbal, N.; Mansfield, T. A.; List, J. F.	Diabetologia	3
Sustained reductions in weight and HbA1c with dapagliflozin: Long-term results from phase III clinical studies in type 2 diabetes	Bailey, C. J.; Wilding, J.; Nauck, M. A.; Ferrannini, E.; Ptaszynska, A. A.; Apanovitch, A. M.; Sugg, J.; Parikh, S. J.	Diabetologia	3
Switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide further improves glycemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes	Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.; Davies, M.	Diabetes	3
A greater proportion of people with Type 2 diabetes, inadequately controlled on metformin, reach the composite target of HbA1c <7.5% (59mmol/mol) and $\Delta\% \pm 3\%$ body weight reduction when treated with either	Stein, L.; Schroeder, M.; Diels, J.; Hamilton, G.; Canovatchel, W.	Diabetic medicine	3

canagliflozin 100mg or 300mg compared with sitagliptin 100mg at 52 weeks			
Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years	Grandy, S.; Langkilde, A. M.; Sugg, J. E.; Parikh, S.; Sjöström, C. D.	International journal of clinical practice	3
Higher Risk of Hypoglycemia with Glimepiride Versus Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes is not Driven by High Doses of Glimepiride: Divergent Patient Susceptibilities?	Ahren B; Foley JE; Dejager S; Akacha M; Shao Q; Heimann G; Dworak M; Schweizer A	Diabetes Therapy	3
Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and β -cell function in the SAVOR-TIMI 53 study	Leibowitz, G.; Cahn, A.; Bhatt, D. L.; Hirshberg, B.; Mosenzon, O.; Wei, C.; Jermendy, G.; Sheu, W. H. H.; Sendon, J. L.; Im, K.; Braunwald, E.; Scirica, B. M.; Raz, I.	Diabetes, Obesity and Metabolism	2
Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year	Ahr��n, B.; Pacini, G.; Foley, J. E.; Schweizer, A.	Diabetes Care	3
Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes.	Ahren,B.; Pacini,G.; Tura,A.; Foley,J. E.; Schweizer,A.	Hormone and Metabolic Research	3
Improvement in postprandial glucose after 2-year treatment with alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	Liu, J.; Oh, R.; Wilson, C.; Camisasca, R.	Diabetologia	3
Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Kashiwagi, A.; Kazuta, K.; Goto, K.; Yoshida, S.; Ueyama, E.; Utsuno, A.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3

Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin	Gallwitz, B.; Uhlig-Laske, B.; Bhattacharaya, S.; Patel, S.; Dugi, K. A.; Woerle, H. J.	Diabetes, Stoffwechsel und Herz	3
Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of A1C target with no hypoglycemia and no weight gain over 2 years in mildly hyperglycemic T2D pts on metformin	Gallwitz, B.; Rosenstock, J.; Emser, A.; Von Eynatten, M.; Woerle, H. J.	Diabetes	3
Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA _{1c} < 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years	Gallwitz, B.; Rosenstock, J.; Emser, A.; Eynatten, M.; Woerle, H. J.	International Journal of Clinical Practice	3
Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes	Inagaki, N.; Watada, H.; Murai, M.; Kagimura, T.; Gong, Y.; Patel, S.; Woerle, H. J.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Liraglutide treatment for 1 year offers sustained and more effective glycemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes	Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A.; Hartvig, H.; Davies, M.	Diabetes	3
Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial	Pratley, R. E.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Thomsen, A. B.; Sondergaard, R. E.; Davies, M.	Lancet	3
Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes	Katzeff, H. L.; Williams-Herman, D.; Xu, L.; Golm, G. T.; Wang, H.; Dong, Q.; Johnson, J. R.; O'Neill, E. A.; Kaufman, K. D.;	Current Medical Research and Opinion	3

	Engel, S. S.; Goldstein, B. J.		
Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin	Ferrannini, E.; Berk, A.; Hantel, S.; Pinnetti, S.; Hach, T.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.	Diabetes Care	3
Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension	Gomis, R.; Owens, D. R.; Taskinen, M. R.; Del Prato, S.; Patel, S.; Pivovarov, A.; Schlosser, A.; Woerle, H. J.	Int J Clin Pract	3
Long-term safety and efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin: Data from a large 2-year study in subjects with type 2 diabetes mellitus	Schlosser, A.; Owens, D.; Taskinen, M. R.; Del Prato, S.; Gomis, R.; Patel, S.; Pivovarov, A.; Woerle, H. J.	Diabetologia	3
Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes	Iqbal, N.; Allen, E.; Åhman, P.	Clinical Interventions in Aging	3
Long-term tolerability of saxagliptin as add-on therapy in type 2 diabetes (T2D): Pooled analysis	Allen, E.; Fleming, D.; Berglind, N.; Donovan, M.; Åhman, P.	Diabetes	3
Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	Araki, E.; Tanizawa, Y.; Tanaka, Y.; Taniguchi, A.; Koiwai, K.; Kim, G.; Salsali, A.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.	Diabetes, Obesity and Metabolism	3
Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value	Krobot, K. J.; Ferrante, S. A.; Davies, M. J.; Seck, T.; Meininger, G. E.; Williams-Herman, D.; Kaufman, K. D.; Goldstein, B. J.	Current Medical Research and Opinion	3
One year of liraglutide treatment offers	Pratley, R.; Nauck, M.;	International Journal	3

sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: A randomised, parallel-group, open-label trial	Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.; Davies, M.	of Clinical Practice	
[Oral add-on therapy to metformin in type 2 diabetes mellitus: a direct comparison between canagliflozin and sitagliptin]	Schnell, O.	Dtsch Med Wochenschr	1
Patient-reported outcomes (PRO) from a 104 week, phase 3, randomised, placebo-controlled study comparing once weekly dulaglutide to sitagliptin and placebo in metformin-treated patients with Type 2 diabetes; the Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes (AWARD-5) trial	Reaney, M.; Yu, M.; Adetunji, O.; Milicevic, Z.	Diabetic Medicine	3
Predisposing factors for hypoglycaemia: Analysis from the SAVOR-TIMI 53 trial	Raz, I.; Cahn, A.; Scirica, B. M.; Ray, K. K.; Goldberg Eliaschewitz, F.; Moses, R. G.; Hirshberg, B.; Sjostrand, M.; Iqbal, N.; Mosenzon, O.; Lewis, B. S.; Bhatt, D. L.	Diabetologia	3
Predisposing factors for hypoglycemia: Analysis from the savortimi 53 trial	Raz, I.; Cahn, A.; Scirica, B. M.; Eliaschewitz, F.; Moses, R.; Hirshberg, B.; Sjöstrand, M.; Iqbal, N.; Mosenzon, O.; Lewis, B. S.; Bhatt, D. L.	Diabetes	3
Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type	Ahr�n, B.; Gomis, R.; Standl, E.; Mills, D.; Schweizer, A.	Diabetes Care	3

2 diabetes			
Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin.	Derosa,G.; Carbone,A.; D'Angelo,A.; Querci,F.; Fogari,E.; Cicero,A. F. G.; Maffioli,P.	Internal Medicine	3
Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study.	Derosa,G.; Ragonesi,P. D.; Carbone,A.; Fogari,E.; D'Angelo,A.; Cicero,A. F.; Maffioli,P.	Expert opinion on pharmacotherapy	3
Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients.	Derosa,G.; Ragonesi,P. D.; Carbone,A.; Fogari,E.; Bianchi,L.; Bonaventura,A.; Romano,D.; Cicero,A. F. G.; Maffioli,P.	Diabetes Technology and Therapeutics	3
Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study.	Matthews, D R; Dejager, S; Ahren, B; Fonseca, V; Ferrannini, E; Couturier, A; Foley, J E; Zinman, B	Diabetes, obesity & metabolism	3
Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA(1)c < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment	Bader, G.; Geransar, P.; Schweizer, A.	Diabetes Research and Clinical Practice	3
Weight- and health-related quality of life (WRQoL and HRQoL) with canagliflozin (CANA) versus sitagliptin (SITA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on background metformin	Traina, S. B.; Ho, K. F.	Value in Health	3
Weight loss related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin	Parikh, S. J.; Ingelgard, A.; Langkilde, A. M.; Sugg, J.; Grandy, S.	Diabetologia	3
Weight loss-related quality of life among	Grandy, S.;	Diabetes	3

type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients treated with dapagliflozin	Ingelgård, A.; Langkilde, A.; Sugg, J. E.; Parikh, S. J.		
Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study	Leiter, L. A.; Yoon, K. H.; Arias, P.; Langslet, G.; Xie, J.; Balis, D. A.; Millington, D.; Vercruysse, F.; Canovatchel, W.; Meininger, G.	Diabetes Care	3
Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes	Merker, L.; Häring, H. U.; Christiansen, A. V.; Roux, F.; Salsali, A.; Kim, G.; Meinicke, T.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.	Diabetic Medicine	3
Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes	Bode, B.; Stenlöf, K.; Harris, S.; Sullivan, D.; Fung, A.; Usiskin, K.; Meininger, G.	Diabetes Obes Metab	3

Anexo G. Resumo das características basais, desenho dos estudos, intervenção e desfechos.

Estudo / droga de interesse	Participantes e características basais	Intervenção/desfechos
DAPA - Dapagliflozina Del Parto et al (110) Estudo multicêntrico (n= 77) Registro ClinicalTrials: NCT00660907 Desenho: 2 braços, duplo cego, randomizado, dapagliflozina 2,5-10 mg, comparador glipizida 5-20 mg Duração: dois anos com extensão de dois anos	N: 814 Participantes: pacientes com DM2 descompensado em uso de metformina pré-randomização (≥ 1500 mg/d) ou ADO prévio suspenso e titulação metformina Idade (anos): dapa+met 58 ± 9 ; glipizida+met 59 ± 10 HbA1c (%): dapa+met $7,65 \pm 0,9$; glipizida+met $7,74 \pm 0,9$ Peso (Kg): sem valores disponíveis	Intervenção: dapagliflozina 2,5-10 mg Comparador: glipizida 5-20 mg Desfecho primário: variação média nos níveis de HbA1c em 52 semanas Desfechos secundários: variação peso em 52 semanas, proporção de pacientes com pelo menos 1 episódio de hipoglicemia, pacientes com redução de peso maior que 5%
EMPA - Empagliflozina Salsali et al (111) Estudo multicêntrico (n= 182) Registro ClinicalTrials: NCT01167881 Desenho: 2 braços, duplo cego, randomizado, empagliflozina 25mg, comparador glimepirida 1-4 mg Duração: dois anos com extensão de dois anos	N: 1549 Participantes: pacientes com DM2 descompensado em uso de metformina (≥ 1500 mg/d). Idade (anos): empa+met $56,2 \pm 10$; glimep+met $55,7 \pm 10$ HbA1c (%): empa+met $7,92 \pm 0,8$; glimep+met $7,92 \pm 0,9$ Peso (Kg): empa+met $82,5 \pm 19$; glimep+met 83 ± 19	Intervenção: empagliflozina 25 mg Comparador: glimepirida 1-4 mg Desfecho primário: variação média nos níveis de HbA1c em 104 semanas Desfechos secundários: variação do peso em 104 semanas, variação pressão arterial sistólica e diastólica em 104 semanas
SAXA - Saxagliptina Rosenstock et al (122) Estudo multicêntrico (n= 154) Registro ClinicalTrials: NCT00121667 Desenho: 4 braços, duplo cego, randomizado, saxagliptina 2,5, 5	N: 743 Participantes: pacientes com DM2 descompensado em uso de metformina (≥ 1500 mg/d). Idade (anos): saxa+met $54,7 \pm 9$; placebo+met $54,8 \pm 10$ HbA1c (%): saxa+met $8,07 \pm 0,1$; placebo+met	Intervenção: saxagliptina 5 mg Comparador: placebo Desfecho primário: variação média nos níveis de HbA1c em 25 semanas Desfechos secundários: variação glicemia de jejum em 24 semanas, porcentagem de pacientes que atingiram

<p>e 10 mg, comparador placebo. Droga de resgate pioglitazona 15-45 mg. Incluído na análise somente a dose de 5 mg. Duração: quatro anos</p>	<p>8,06 ± 0,1 Peso (Kg): sem valores disponíveis</p>	<p>HbA1c <7 em 24 semanas</p>
<p>SITA - Sitagliptina Matthews et al (124) Estudo multicêntrico (n= 386) Registro ClinicalTrials: NCT00838903 Desenho: 4 braços, duplo cego, randomizado, albiglutida 30-50 mg, comparadores sitagliptina 100 mg, glimepirida 2-4 mg e placebo. Duração: três anos</p>	<p>N: 1012 Participantes: pacientes com DM2 descompensado em uso de metformina (≥ 1500 mg/d). Idade (anos): albi+met 54,3 ± 10; sita+met 54,3 ± 9,8, glimep+met 54,4 ± 10, placebo+met 56,1 ± 10 HbA1c (%): albi+met 8,09 ± 0,8; sita+met 8,05 ± 0,8, glimep+met 8,12 ± 0,84, placebo+met 8,15 ± 0,9 Peso (Kg): albi+met 91,8 ± 20; sita+met 90,3 ± 19, glimep+met 89,6 ± 18, placebo+met 91,6 ± 19</p>	<p>Intervenção: albiglutida 30-50 mg Comparadores: sitagliptina 100 mg, glimepirida 2-4 mg e placebo Desfecho primário: variação média nos níveis de HbA1c em 104 semanas Desfechos secundários: variação HbA1c em 156 semanas, alteração da glicemia de jejum em 104 e 156 semanas</p>

Anexo H. Titulação das drogas e definição de falência e resgate terapêutico

Titulação das drogas e definição de falência e resgate terapêutico

Titulação da droga no estudo	Definição de falência terapêutica – resgate com terceira droga
DAPA	
Todos os pacientes iniciaram no nível I dapagliflozina na dose de 2,5 mg ou glipizida na dose de 5 mg. Durante 18 semanas em um intervalo de 21/21 dias, as doses foram tituladas para cima se a glicemia plasmática de jejum foi ≥ 180 mg/dL. No nível II as doses foram de dapagliflozina 5 mg e glipizida 10 mg, no nível III dapagliflozina 10 mg e glipizida 20 mg. A titulação foi realizada até a dose máxima possível tolerada. Após 18 semanas de titulação, os pacientes entraram em um período de estabilidade da dose por 34 semanas, só permitindo a titulação para baixo. Após a semana 104 uma única titulação para cima foi permitida caso HbA1c $> 7\%$.	Pacientes com controle glicêmico inadequado durante as primeiras 52 semanas de tratamento duplo cego foram considerados falha de tratamento por critério de específico no decorrer do tratamento. Após receber a máxima dose titulável ou tolerável por pelo menos 2 semanas, foram descontinuados se (1) glicemia de jejum > 270 mg/dL na semana 3,6 ou 9; (2) > 239 mg/dL na semana 12, 15 ou 18; (3) > 220 mg/dL na semana 26 ou 34 ou (4) > 200 mg/dL na semana 42. Para o período de extensão de 104 semanas, um ajuste único para cima foi permitido se HbA1c $> 7\%$. No período de 104 a 208 semanas, o resgate foi realizado caso HbA1c ≥ 8 e na avaliação do pesquisador se entre 7 e 8%; não foi permitida titulação para cima, somente para baixo.
EMPA	
Paciente receberam empagliflozina 25 mg ou glimepirida com dose inicial de 1 mg, com titulação por glicemia capilar. Com aumento se glicemia > 110 mg/dL para 2 mg na semana 4, para 3 mg na semana 8 e para a dose máxima de 4 mg/d na semana 12. A titulação foi suspensa se o paciente apresentava risco de hipoglicemia. Caso hipoglicemia, a dose poderia ser titulada para baixo a qualquer tempo.	Necessidade de terapia de resgate caso glicemia de jejum confirmada > 240 mg/dL durante a semana 1 a 12, > 200 mg/dL durante as semanas 12 a 28 e > 180 mg/dL (ou HbA1c $> 8\%$) após a semana 28.
SAXA	
Sem titulação	Pacientes nos grupos saxagliptina ou placebo receberam pioglitazona até a dose de 30 ou 45 mg/d, não sendo excluídos do estudo. O critério utilizado foi glicose plasmática de jejum > 240 mg/dL na semana 4 e 6, > 222 mg/dL na semana 8, > 202 mg/dL na semana 12-24, HbA1c $> 8\%$ na semana 30-50, $> 7,5\%$ na semana 65-76 e $> 7\%$ na semana 89-193. Pacientes com hiperglicemia persistente após 12 semanas da dose máxima da medicação de resgate descontinuaram o estudo.
SITA	
Entre dia 1 e < semana 2 sem titulação, $\geq$ semana 2 e < semana 4 sem titulação, semana 4 glicemia plasmática de jejum ≥ 250 mg/dL e HbA1c inalterada ou maior que a basal, > semana 4 e < semana 12 glicemia plasmática de jejum ≥ 250 mg/dL e HbA1c inalterada ou maior que a basal, $\geq$ semana 12 e < semana 24 HbA1c $\geq 7,5\%$ e $\leq 0,5\%$ de redução da linha de sabe, $\geq$ semana 24 e < semana 104 HbA1c $\geq 7,5\%$, $\geq$ semana 104 e < semana 143 HbA1c $\geq 7,5\%$ e depois sem titulação. A dose inicial de glimepirida foi de 2 mg, titulável até 4 mg e dose inicial da albiglutida foi de 30mg, titulável até 50 mg.	Entre dia 1 e < semana 2 sem resgate, $\geq$ semana 2 e < semana 4 glicemia plasmática de jejum maior 280 mg/dL, semana 4 glicemia plasmática de jejum maior 280 mg/dL, > semana 4 e < semana 12 glicemia plasmática de jejum ≥ 250 mg/dL com titulação previa por mais de 4 semanas, $\geq$ semana 12 e < semana 24 HbA1c $\geq 8,5\%$ e $\leq 0,5\%$ de redução da linha de sabe com titulação previa por mais de 4 semanas, $\geq$ semana 24 e < semana 104 HbA1c $\geq 8,5\%$ com titulação previa por mais de 4 semanas, $\geq$ semana 104 e < semana 143 HbA1c $\geq 8\%$ com titulação previa por mais de 4 semanas e $\geq$ semana 143 e < semana 156 HbA1c $\geq 8\%$ com titulação previa por mais de 4 semanas.

Anexo I. Definição de hipoglicemia por estudo

Definição de hipoglicemia por estudo
DAPA
1) Hipoglicemia maior - definido como um episódio sintomático de hipoglicemia com necessidade de ajuda externa e glicose capilar ou plasmática menor de 54 mg/dL e necessidade de glicose ou glucagon. 2) Hipoglicemia menor - evento de hipoglicemia sintomática ou não com glicose capilar ou plasmática menor que 63 mg/dL. 3) Outro tipo de hipoglicemia - evento com sintomas sugestivos de hipoglicemia, porém sem confirmação.
EMPA
1) Hipoglicemia confirmada - pela glicemia capilar ≤ 70 mg/dL e/ou necessidade de assistência com administração de carboidratos, glucagon ou outra medida de ressuscitação.
SAXA
1) Hipoglicemia reportada - eventos de hipoglicemia informados pelo paciente, porém sem confirmação. 2) Hipoglicemia confirmada - pela glicemia capilar ≤ 50 mg/dL.
SITA
1) Hipoglicemia grave - um evento de hipoglicemia que necessitou de assistência com administração de carboidratos, glucagon ou outra medida de ressuscitação. 2) Hipoglicemia documentada - um evento típico de hipoglicemia acompanhado de uma concentração plasmática de glicose ≤ 70 mg/dL. 3) Hipoglicemia assintomática - um evento de hipoglicemia com concentração plasmática de glicose ≤ 70 mg/dL sem sintomas clássicos. 4) Hipoglicemia provável - um evento com sintomas prováveis de hipoglicemia, porém sem medida da glicemia. 5) Hipoglicemia relativa - um evento onde a pessoa com diabetes qualquer sintoma típico de hipoglicemia e interpreta com indicativo de hipoglicemia.

8. REFERÊNCIAS

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-67.
2. Aguiree F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, et al. *IDF diabetes atlas*; 2013.
3. Bertoldi AD, Kanavos P, Franca GV, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Global Health*. 2013;9:62.
4. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HODC, et al. Self-reported diabetes prevalence in Brazil: results from National Health Survey 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24(2):305-14.
5. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
6. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009;52(6):1003-12.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
9. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The*

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.

10. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996;124(1 Pt 2):90-6.

11. Nakagami T, Kawahara R, Hori S, Omori Y. Glycemic control and prevention of retinopathy in Japanese NIDDM patients. A 10-year follow-up study. Diabetes Care. 1997;20(4):621-2.

12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.

13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.

14. Gordon JP, Evans M, Puelles J, McEwan PC. Factors Predictive of Weight Gain and Implications for Modeling in Type 2 Diabetes Patients Initiating Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy. Diabetes Ther. 2015.

15. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract. 2015;21(4):438-47.

16. Standards of medical care in diabetes--2015: Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S41.

17. Diabetes SBd. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. In: Diabetes SBd, editor.: CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO; 2015. p. 390.

18. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S64-S74.

19. Berkowitz SA, Krumme AA, Avorn J, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: A patient-centered comparative effectiveness study. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(12):1955-62.
20. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541-9.
21. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, Andraghetti G, Falzetti G, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: in vivo and in vitro correlations. *Metabolism*. 1990;39(4):425-35.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310(6972):83-8.
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
24. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*. 2010;33(3):501-6.
25. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2009;26(4):416-24.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-42.
27. Folse HJ, Mukherjee J, Sheehan JJ, Ward AJ, Pelkey RL, Dinh TA, et al. Delays in treatment intensification with oral antidiabetic drugs and risk of microvascular and macrovascular events in patients with poor glycaemic control: An individual patient simulation study. *Diabetes Obes Metab*. 2017.

28. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100.
29. Schloot NC, Haupt A, Schutt M, Badenhop K, Laimer M, Nicolay C, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: how big is the problem? which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev*. 2015.
30. Group UKHS. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
31. Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 5:S28-38.
32. Inkster B, Zammitt NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):597-614.
33. Blickle JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab*. 2006;32(2):113-20.
34. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
35. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57.
36. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
37. Nishio S, Abe M, Ito H. Anagliptin in the treatment of type 2 diabetes: safety, efficacy, and patient acceptability. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:163-71.
38. Chinese Clinical Trial Registry: Protection of xagliptin tablets to pancreatic function on new diagnosed type 2 diabetes with csii [Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=11830>].

39. International clinical trials registry platform: Mass Balance of Retagliptin to healthy subjects in a single-dose Phase I study [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-15006905>].
40. Muto C, Dai H, Teeter JG, Johnson S, Cropp AB, Chiba K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-00734200, a DPP-IV inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(7):505-9.
41. McKeage K. Trelagliptin: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(10):1161-4.
42. Jung E, Kim J, Kim SH, Kim S, Cho MH. Gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, exhibits potent anti-glycation properties in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2014;744:98-102.
43. Kim MK, Rhee EJ, Han KA, Woo AC, Lee MK, Ku BJ, et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, combined with metformin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):309-12.
44. Li J, Klemm K, O'Farrell AM, Guler HP, Cherrington JM, Schwartz S, et al. Evaluation of the potential for pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between dutogliptin, a novel DPP4 inhibitor, and metformin, in type 2 diabetic patients. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):2003-10.
45. Joshi BK, Ramsey B, Johnson B, Patterson DE, Powers J, Facchine KL, et al. Elucidating the pathways of degradation of denagliptin. *J Pharm Sci*. 2010;99(7):3030-40.
46. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(1):7-18.
47. Poole RM, Dunto RT. Ipragliflozin: first global approval. *Drugs*. 2014;74(5):611-7.
48. Shing TK, Ng WL, Chan JY, Lau CB. Design, syntheses, and SAR studies of carbocyclic analogues of sergliflozin as potent sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013;52(32):8401-5.

49. Mikhail N. Remogliflozin etabonate: a novel SGLT2 inhibitor for treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(10):1381-7.
50. Ikeda S, Takano Y, Cynshi O, Tanaka R, Christ AD, Boerlin V, et al. A novel and selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, tofogliflozin, improves glycaemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):984-93.
51. Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(4):443-53.
52. International clinical trials registry platform: A Double Blind Placebo Controlled Study to Evaluate the Effects of Bexagliflozin on Hemoglobin A1c in Patients With Type 2 Diabetes and Increased Risk of Cardiovascular Adverse Events [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558296>.
53. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):591-8.
54. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):495-502.
55. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382(9896):941-50.
56. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week,

double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2015-22.

57. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):208-19.

58. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2508-15.

59. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015;12(2):101-10.

60. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundstrom J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411-9.

61. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

62. Martens P, Mathieu C, Verbrugge FH. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(3):23.

63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.

64. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD005061.

65. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(5):384-92.
66. DeFranzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789-94.
67. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-38.
68. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25-32.
69. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.
70. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2016;48(4):224-34.
71. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582-92.
72. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1232-8.
73. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-

controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4015-21.

74. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):376-83.

75. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(12):1154-60.

76. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):384-93.

77. Taieb V, Pacou M, Schroeder M, Nielsen AT, Schubert A, Neslusan C. A Network Meta-Analysis (NMA) to Assess the Longer-Term Relative Efficacy of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Value Health*. 2015;18(7):A598.

78. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009417.

79. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(4):269-83.

80. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):157-66.

81. Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010;64(12):1619-31.
82. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194-205.
83. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):562-76.
84. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med.* 2010;27(3):318-26.
85. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27(12):1409-19.
86. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(2):160-8.
87. Kim HS, Shin JA, Lee SH, Kim ES, Cho JH, Son HY, et al. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(10):810-6.

88. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239-46.
89. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83.
90. Srivastava S, Saxena GN, Keshwani P, Gupta R. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:27-30.
91. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):691-700.
92. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):304-8.
93. Schumm-Draeger PM, Burgess L, Koranyi L, Hrubá V, Hamer-Maansson JE, de Bruin TW. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):42-51.
94. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650-9.
95. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to

ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.

96. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2874-80.

97. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.

98. Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(8):737-44.

99. Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(3):227-37.

100. Kadowaki T, Tajima N, Odawara M, Nishii M, Taniguchi T, Ferreira JC. Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):174-81.

101. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(9):1465-74.

102. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, Wilpshaar W, Dhanjal P, Houzer A. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):403-9.

103. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with

metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013;11:43.

104. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):159-69.

105. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Wiley Online Library; 2008.

106. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.

107. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-24.

108. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-28.

109. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.

110. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2015;17(6):581-90.

111. Salsali A, Ridderstråle M, Andersen K, Toorawa R, Woerle H. Empagliflozin (EMPA) Compared with Glimepiride (GLIM) as Add-On to Metformin (MET) for 4 Years in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *American Diabetes Association 76th Scientific Sessions: Oral presentation*; 2016.

112. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* 2001;10(4):277-303.

113. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
114. Stream 3: summary of findings tables and GRADE assessments for network meta-analysis 2013 [Available from: <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.cmi/files/public/uploads/SoFTs%20and%20GRADE%20for%20NMA.pdf>].
115. Fenici P, Sternhufvud C, Cain V, Mukherjee J, Rohwedder K. Dapagliflozin added to metformin is effective in achieving combined improvements in HbA1c and weight without hypoglycaemia over 4 years. *Diabetologia*. 2015;58(1):S355.
116. Nauck MA, Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial 2011; 34(9):[2015-22 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/422/CN-00832422/frame.html>
<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/34/9/2015.full.pdf>.
117. Rohwedder K, Johnsson E, Parikh S. Reduced risk of hypoglycaemic events with dapagliflozin vs glipizide as add-on therapy in type 2 diabetes mellitus: 4-year data from a phase 3 study. *Diabetologia*. 2014;57(1):S326.
118. Langkilde A, Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: 4-year data. *Diabetologia*. 2013;56:S374.
119. Del Prato S, Nauck MA, Rohwedder K, Theuerkauf A, Langkilde AM, Parikh S. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results. *Diabetologia*. 2011;54:S348.
120. Rohwedder K, Parikh SJ, Johnsson E. Lower risk of hypoglycemic events with dapagliflozin than glipizide over 4 years in a phase 3 study. *Diabetes*. 2014;63:A563-A4.

121. Stenlöf K, Cain V, Rohwedder K, Johnsson E. Maintenance of weight loss with dapagliflozin vs. Glipizide as add-on to metformin over 4 years. *Diabetes*. 2015;64:A27.
122. Rosenstock J, Gross JL, Aguilar-Salinas C, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naïve and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(12):1472-6.
123. Rosenstock J, Gross JL, Salinas CAA, Hissa M, Berglind N, Ravichandran S, et al. Long-term safety and efficacy of saxagliptin after 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:A298.
124. Matthews JE, Ahren B, Ye J, Carr MC, Stewart MW. Harmony 3 year 3 Results: Albiglutide vs sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetologia*. 2014;57(1):S337.
125. Johnson S, Ahrén B, Stewart M, Cirkel D, Yang F, Perry C. HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetologia*. 2013;56:S8-S9.
126. Johnson S, Ahren B, Stewart M, Cirkel D, Yang F, Perry C, editors. HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetologia*; 2013: SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.
127. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2016;39(2):E48-62.
128. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-94.
129. Millen BE, Wolongevicz DM, Nonas CA, Lichtenstein AH. 2013 American Heart Association/American College of Cardiology/the Obesity Society Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: implications and new

opportunities for registered dietitian nutritionists. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(11):1730-5.

130. American Diabetes A. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S33-S43.

131. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.

132. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-8.

133. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2017;23(2):207-38.

134. Milech A, Angelucci A, Golbert A, Carrilho A, Ramalho A, Aguiar A. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). São Paulo. 2016.

135. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(3):268-75.

136. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.

137. Oderda G, Richards K, Turpin S. Sulfonylurea Agents & Combination Products Drug Class Review. 2013.

138. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to

metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):433-42.

139. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care.* 2015;38(3):355-64.

140. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.

141. Thomsen RW, Baggesen LM, Sogaard M, Pedersen L, Norrelund H, Buhl ES, et al. Early glycaemic control in metformin users receiving their first add-on therapy: a population-based study of 4,734 people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(10):2247-53.

142. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017.

143. Prakash A, Risser RC, Mallinckrodt CH. The impact of analytic method on interpretation of outcomes in longitudinal clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2008;62(8):1147-58.

144. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34.

Apêndice

A. Contato com os autores dos artigos

Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

8 de maio de 2017 11:03

Para: stefano.delprato@med.unipi.it

Dear Dr Del Prato

I am a researcher at University of Sao Paulo Medical School. My colleges and I are carrying on a systematic review about second drug alternatives after metformin failure in type 2 diabetes patients. We have identified your enlightening study: *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Patients* (Clinical Trials database number NCT00660907).

To run proper meta-analysis and to recognize your valuable contribution to the subject we do need some data confirmation.

So, we would appreciate if you could provide us with the following data/answers:

Number of patients completing the study			
	Year 1	Year 2	Year 4
Dapa Group			
Glipizide Group			

Number of patients were withdrawn of the study for hypoglycemic events			
	Year 1	Year 2 (period 1-2)	Year 4 (period 2-4)
Dapa Group			
Glipizide Group			

HbA1c during the study								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients
Dapa Group								
Glipizide Group								

Weight during the study (without rescue)								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients
Dapa Group								
Glipizide Group								

Number of patients with hypoglycemia per group/period (not patients)								
	6 months		Year 1 (6m – 1y)		Year 2 (1y – 2y)		Year 4 (2y – 4y)	
	n events	n patients	n events	n patients	n events	n patients	n events	n patients
Dapa Group								
Glipizide Group								

- Could you give us further details on the recruitment process?
- Could you inform us if diversity/disadvantage were considered?
- Could you give us details of the providers' training?

- Could you give us further details about the dietary and lifestyle orientation at the beginning of the study?
- Could you inform us if sub group analysis (sex, diabetes duration or age) were considered at year 0, 1, 2, 3 and 4?
- Could you give us further details on the data collection to classify the hypoglycemic events in major, minor and possible?

I look forward to hearing from you.

Sincerely,

Renato

Parikh, Shamik <Shamik.Parikh@astrazeneca.com>

9 de maio de 2017
12:19

Para: Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

Cc: Stefano Del Prato <stefano.delprato@med.unipi.it>

Dear Renato,

Dr. Del Prato forwarded your email query to me. I am one of the AZ authors in the publication of interest to you. Looking at your questions, seems to me that almost all your responses are covered in these attached two publications that are based on the same study at different time periods. Please review them.

As you can imagine, we get a lot of similar requests and we do have limited analytical resources to answer every question. So please do look for responses in the published literature first before reaching out- this way we will all save time.

Any further questions in this regard, please direct to me.

Regards,

Shamik

Shamik Parikh, MD

Vice President, Head of Patient Safety Center of Excellence

AstraZeneca | Global Medicines Development | GRAPSQA

200 Orchard Ridge Drive, Gaithersburg, MD 20878

T: (301) 398-0299 M: (302) 397 7190

Shamik.parikh@astrazeneca.com

Inizio messaggio inoltrato:

Da: Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

Oggetto: Systematic review about gliflozins

Data: 8 maggio 2017 16:03:33 CEST

A: stefano.delprato@med.unipi.it

[Testo das mensagens anteriores oculto]

Confidentiality Notice: This message is private and may contain confidential and proprietary information. If you have received this message in error, please notify us and remove it from your system and note that you must not copy, distribute or take any action in reliance on it. Any unauthorized use or disclosure of the contents of this message is not permitted and may be unlawful.

2 anexos

Dapa Vs. Glipizide_52 week.pdf
889K

Dapa Vs. Glipizied_104 weeks.pdf
394K

Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

7 de junho de 2017 21:59

Para: "Parikh, Shamik" <Shamik.Parikh@astrazeneca.com>

Dear Dr Shamik

I appreciate the email that you sent last month, and I would like to let you know I already read both papers, but unfortunately the data I am looking for is not there. There are some data that I would like to include in our review, could you please share them with me?

1 - the basal weight for the 2 groups dapa/glizipide in the beginning of the study

2 - in the 4-year study, graphic B, what is the amount of patients on week 26 and week 156 in groups Dapa and Glipizide

3 - in the 4-year study, what was the amount of patients that presented an HbA1c ≤ 7 on week 156 and week 208?

Thank you in advance.

Best regards,

Renato

2017-05-09 12:19 GMT-03:00 Parikh, Shamik <Shamik.Parikh@astrazeneca.com>:

Dr Renato Zilli <contato@drzilli.com.br>

1 de fevereiro de 2017 09:52

Para: afshin.salsali@boehringer-ingenelheim.com

Dear Dr. Salsali

I am an endocrinologist in Brazil and I am interested in the publications of the EMPA-REG H2H-SU trial, and I am caring on a systematic review and I would like to include your fine study.

I would like to know if there is a preview date for the publication of the 208-week extension of this study presented at the last ADA meeting.

Thank you.

Best regards

Renato

Dr. Renato Zilli

Endocrinologista CRM 110.130/SP - drzilli.com.br / [Facebook.com/drzilli](https://www.facebook.com/drzilli)

Rua Barata Ribeiro, 237, cj 91 Bela Vista - São Paulo/SP 01308-000 Fone (11) 3257-4267

Hospital Moriah - Av Moaci, 974 Moema - São Paulo/SP 04083-002 Fone (11) 5080-7890

**afshin.salsali@boehringer-
ingelheim.com** <afshin.salsali@boehringer-ingelheim.com>

2 de fevereiro de
2017 09:45

Para: contato@drzilli.com.br

Dear Dr Zilli,

The manuscript is under review and we plan to publish it within the next couple of month.

Best regards,

Afshin

Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

8 de maio de 2017 11:05

Para: afshin.salsali@boehringer-ingelheim.com

Dear Dr Salsali

Let me introduce myself: I'm a researcher at Sao Paulo University in Brazil. I'm conducting with a team a systematic review about treatment options after metformin failure. We select your study, registered at Clinical Trials database number *NCT01167881 - Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) With Metformin in Patients with Type 2 Diabetes*.

Unfortunately, we didn't find all the information that we need in the articles you published.

At this moment, we will appreciate if you could provide some unpublished data:

There was some inconsistency of data in the publications, outcome observed.

Number of patients completing the study			
	Year 1	Year 2	Year 4
Empa Group			
Glimepiride Group			

There was some inconsistency of data in the publications.

Number of patients were withdrawn of the study for hypoglycemic events			
	Year 1	Year 2 (period 1-2)	Year 4 (period 2-4)
Empa Group			
Glimepiride Group			

We didn't find the results of 6 months published, and we had difficult to determine the set analyzed.

HbA1c during the study								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients
Dapa Group								
Glipizide Group								

We didn't find the results of 6 months published, and we had difficult to determine the set analyzed without rescue.

Weight during the study (without rescue)								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients	Weight + SD	n patients
Empa Group								
Glimepiride Group								

The articles refer of hypoglycemia per patient and not events.

Number of patients with hypoglycemia per group/period (not patients)								
	6 months		Year 1 (6m – 1y)		Year 2 (1y – 2y)		Year 4 (2y – 4y)	
	n events	n patients	n events	n patients	n events	n patients	n events	n patients
Empa Group								
Glimepiride Group								

- How was the recruitment of participants made at the centers? (Invitation in person, by telephone...)
- Did the intervention include strategies to address diversity/disadvantage?
- How was the providers' training?
- Can you give further details about the dietary and lifestyle orientation at the beginning of the study?
- How did you collect data to classified hypoglycemia events?
- Would you have a sub group analysis considering sex, diabetes duration, age (>65 years) at start 1/2/4 years?

I am waiting for your answer.

Thank you in advance

Renato

afshin.salsali@boehringer-ingelheim.com <afshin.salsali@boehringer- 8 de maio de
ingelheim.com> 2017 12:28

Para: rwzilli@gmail.com

Dear Renato,

Happy if we can be of any help.

Let me run your questions with my team and I will get back to you.

Best,

Afshin

Renato Zilli <rwzilli@gmail.com>

8 de maio de 2017 11:07

Para: juliorosenstock@dallasdiabetes.com

Dear Dr Rosenstock

Let me introduce myself: I'm a researcher at Sao Paulo University in Brazil. I'm conducting with a team a systematic review about treatment options after metformin failure. We select your study, registered at Clinical Trials database number *NCT00121667 - Study Assessing Saxagliptin Treatment In Type 2 Diabetic Subjects Who Are Not Controlled With Metformin Alone*.

Unfortunately, we didn't find all the information that we need in the articles you published.

At this moment, we will appreciate if you could provide some unpublished data of the groups placebo+metformin and Saxagliptin 5 mg + metformin:

We didn't find the results of 6 months published, and we had difficult to determine the set analyzed.

HbA1c during the study								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients	HbA1c + SD	n patients
Placebo+metformin								
Saxagliptin 5 mg + metformin								

We didn't find the results of 6 months published, and we had difficult to determine the set analyzed without rescue.

Weight during the study (without rescue)								
	6 months		Year 1		Year 2		Year 4	
	Weig ht + SD	n patient s	Weig ht + SD	n patient s	Weig ht + SD	n patient s	Weig ht + SD	n patient s
Placebo+metfor min								
Saxagliptin 5 mg + metformin								

The articles refer of hypoglycemia per patient and not events.

Number of patients with hypoglycemia per group/period (not patients)								
	6 months		Year 1 (6m – 1y)		Year 2 (1y – 2y)		Year 4 (2y – 4y)	
	n event s	n patient s	n event s	n patient s	n event s	n patient s	n event s	n patient s
Placebo+metform in								
Saxagliptin 5 mg + metformin								

- How was the recruitment of participants made at the centers? (Invitation in person, by telephone...)
- Did the intervention include strategies to address diversity/disadvantage?
- How was the providers' training?
- Can you give further details about the dietary and lifestyle orientation at the beginning of the study?
- How did you collect data to classified hypoglycemia events?
- Would you have a sub group analysis considering sex, diabetes duration, age (>65

years) at start 1/2/4 years?

I am waiting for your answer.

Thank you in advance

Renato

B. Relatório estatístico

Relatório

4 de julho de 2017

Pesquisador principal: Renato Zilli

Instituição: Universidade de São Paulo

Objetivo: comparar diferentes tipos de intervenções clínicas por meio de uma metanálise em rede.

Metodologia

Uma análise de meta-análise em rede foi realizada com a finalidade de comparar diferentes intervenções (tratamentos: $I_1, I_2, \dots, I_n$) com um comparador (tratamento: C) fixado.

Os dados estavam dispostos em diferentes planilhas que continham diferentes tipos de comparações.

Como tamanho de efeito, *treatment effect or effect size*, foram utilizados *MD* (*mean difference*) para as variáveis contínuas e *IOR* (*log ODDs Ratio*) para as variáveis categóricas.

Os resultados estão exibidos em termos de IC95% (intervalos de confiança de 95%) para cada uma das comparações.

Note que para a realização da análise são necessários: média, desvio-padrão e tamanho da amostra de cada estudo para cada variável estudada, no entanto, nem sempre os dados estavam disponíveis em sua completude, tornando a execução muitas vezes aproximada do "real" (desvio-padrão estimado por meio de um intervalo de confiança -- valores estimados a partir de gráficos, dados faltantes).

Planilha 1

Os resultados foram divididos entre variáveis contínuas e categóricas

Variáveis contínuas

As variáveis são **idade**, **IMC**, **peso** e **diabetes**. Os estudos disponíveis são respectivamente: DAPA x EMPA x SAXA, DAPA x EMPA x SAXA, EMPA x SAXA e DAPA.

Como exemplo tome a variável idade na Tabela 1. Nas colunas se encontram o tipo de Estudo, os Tratamentos, o "MD, o erro-padrão de MD e por fim os limites do Intervalo de Confiança IC95%.

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
DAPA	comparador	Dapaflozina	0,105110762	0,07071536	-0,033488796	0,24371032
EMPA	comparador	Emplagliflozina	-0,048306945	0,050990011	-0,14824553	0,05163164
SAXA	comparador	Saxagliptina	0,010106358	0,104030439	-0,193789557	0,214002272

Tabela 1

Note que para todos os estudos, o IC95% contém o 0, indicando que **não há significância estatística** entre a respectiva intervenção e o comparador.

Na Tabela 2, exibimos a matriz de comparações entre os tratamentos **MD** e na tabela 3 a matriz de IC95% (**Limite inferior**: Colunas que terminam com a letra “l”) e (**Limite superior**: Colunas que terminam com a letra “u”).

	Comparador	Dapaflozina	Emplagliflozina	Saxagliptina
Comparador	0	0,105110762	-0,048306945	0,010106358
Dapaflozina	-0,105110762	0	-0,153417707	-0,095004404
Emplagliflozina	0,048306945	0,153417707	0	0,058413303
Saxagliptina	-0,010106358	0,095004404	-0,058413303	0

Tabela 2

	Comparador.ci95l	Dapaflozina.ci95l	Emplagliflozina.ci95l	Saxagliptina.ci95l	Comparador.ci95u	Dapaflozina.ci95u	Emplagliflozina.ci95u	Saxagliptina.ci95u
Comparador	0	-0,033488796	-0,14824553	-0,193789557	0	0,24371032	0,05163164	0,214002272
Dapaflozina	-0,24371032	0	-0,324290637	-0,341547263	0,033488796	0	0,017455223	0,151538455
Emplagliflozina	-0,05163164	-0,017455223	0	-0,168657754	0,14824553	0,324290637	0	0,285484359
Saxagliptina	-0,214002272	-0,151538455	-0,285484359	0	0,193789557	0,341547263	0,168657754	0

Tabela 3

Na tabela 4 são exibidas as medidas de heterogeneidade: **Q**, **df**, **p-valor**, **tau** e **I²**.

Q	df	p-valor	tau	I ²
5,74122E-28	0	NA	0	0

Tabela 4

Como há apenas um estudo para cada tipo de intervenção as medidas acima citadas não fazem sentido.

Variáveis categóricas

As variáveis são **gênero**, **etnia (por categoria)**, **hipertensão** e **dislipidemia**. Os estudos disponíveis são respectivamente: DAPA x EMPA x SAXA, DAPA x EMPA x SAXA, EMPA x DAPA e EMPA x DAPA.

Como exemplo tome a variável gender (gênero), na Tabela 5. Nas colunas encontram-se o tipo de estudo, os Tratamentos, o **IOR**, o **erro-padrão** de **IOR** e os limites do IC95%.

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	IOR	Erro-padrão	CI95l	CI95u
DAPA	comparador	Dapaflozina	-0,04033	0,142129301	-0,318896356	0,238240265
EMPA	comparador	Emplagliflozina	-0,08082	0,102580758	-0,281873998	0,120235184
SAXA	comparador	Saxagliptina	0	0,209413448	-0,410442815	0,410442815

Tabela 5

Note que para todos os estudos, o IC95% contém o 0, indicando que **não há significância estatística** entre a respectiva intervenção e o comparador.

Na Tabela 6, exibimos a matriz de comparações entre os tratamentos **MD** e na Tabela 7 a matriz de IC95% (**Limite inferior**: Colunas que terminam com a letra “l”) e (**Limite superior**: Colunas que terminam com a letra “u”).

	Comparador	Dapaflozina	Emplagliflozina	Saxagliptina
Comparador	0	-0,040328045	-0,080819407	1,11022E-16
Dapaflozina	0,040328045	0	-0,040491361	0,040328045
Emplagliflozina	0,080819407	0,040491361	0	0,080819407
Saxagliptina	-1,11022E-16	-0,040328045	-0,080819407	0

Tabela 6

	comparador.ci95l	Dapaflozina.ci95l	Emplagliflozina.ci95l	Saxagliptina.ci95l	comparador.ci95u	Dapaflozina.ci95u	Emplagliflozina.ci95u	Saxagliptina.ci95u
comparador	0	-0,318896356	-0,281873998	-0,410442815	0	0,238240265	0,120235184	0,410442815
Dapaflozina	-0,238240265	0	-0,384036485	-0,455719944	0,318896356	0	0,303053762	0,536376035
Emplagliflozina	-0,120235184	-0,303053762	0	-0,37622135	0,281873998	0,384036485	0	0,537860163
Saxagliptina	-0,410442815	-0,536376035	-0,537860163	0	0,410442815	0,455719944	0,37622135	0

Tabela 7

Na Tabela 8 são exibidas as medidas de heterogeneidade: **Q**, **df**, **p-valor**, **tau** e I^2 .

Q	df	p-valor	tau	I^2
9,19801E-30	0	NA	0	0

Tabela 8

Como há apenas um estudo para cada tipo de intervenção as medidas acima citadas não fazem sentido.

Planilha 2

A planilha 2 trata da evolução do HbA1c no tempo. Os resultados estão exibidos no arquivo "Resultados2.xlsx" de acordo com o tempo (cada tempo em uma aba). Os resultados são semelhantes aos obtidos na planilha 1 (contínuas).

Planilha 3

Na planilha 3 foram feitas estimativas do tamanho de amostra em cada estudo. A estimativa foi realizada utilizando como distribuição de probabilidade uma curva normal de média μ e desvio-padrão σ calculado pelos dados fornecidos na planilha 2.

Os resultados estão dispostos abaixo entre as Tabelas 9 e 14 expressos em termos de **IOR** e **IC95**.

Tempo	DAPaint.p	DAPaint.n	n.estimado<7
0	0,2375	400	95
0,5	0,398305085	354	141
1	0,429906542	321	138
2	0,35193133	233	82
3	0,219047619	105	23
4	0,265822785	79	21

Tabela 9

Tempo	DAPAc.p	DAPAc.n	n.estimado<7
0	0,206982544	401	83
0,5	0,550847458	354	195
1	0,431746032	315	136
2	0,264423077	208	55
3	0,137254902	102	14
4	0,197183099	71	14

Tabela 10

Tempo	EMPAint.p	EMPAint.n	n.estimado<7
0	0,454901961	765	348
0,5	0,511396011	702	359
1	0,505426357	645	326
2	0,500917431	545	273
3	0,498789346	413	206
4	0,487671233	365	178

Tabela 11

Tempo	EMPAc.p	EMPAc.n	n.estimado<7
0	0,143589744	780	112
0,5	0,630901288	699	441
1	0,507389163	609	309
2	0,439824945	457	201
3	0,361643836	365	132
4	0,181069959	243	44

Tabela 12

Tempo	SAXAint.p	SAXAint.n	n.estimado<7
0	0,005376344	186	1
0,5	0,720430108	186	134
1	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA
3	NA	NA	NA
4	NA	NA	NA

Tabela 13

Tempo	SAXAc.p	SAXAc.n	n.estimado<7
0	0,005714286	175	1
0,5	0,005714286	175	1
1	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA
3	NA	NA	NA
4	NA	NA	NA

Tabela 14

Os resultados são análogos a planilha 1 (categóricas).

Planilha 4

Na planilha 4 havia mais tipos de estudos que as demais planilhas. Para o estudo SITA havia dois tipos de intervenções (SITA1 e SITA2) e dois tipos de comparador (Glimepirida e placebo). Como nos outros estudos não havia mais de um

comparador, foi preciso fixar um dos comparadores para que a fosse possível criar a rede. Glimepirida foi fixada por haver um maior número de observações.

Vale notar que as intervenções (SITA1 e SITA2) são comparadas.

Os resultados são exibidos na Tabela 15 e as interpretações são análogas as da planilha 1 (categórica).

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	IOR	Erro-padrão	CI95I	CI95u
DAPA	comparador	DAPA	2,9184406	0,240918858	2,446248316	3,390632884
EMPA	comparador	EMPA	2,492850052	0,223531341	2,054736674	2,93096343
SAXA	comparador	SAXA	0,020783666	0,325595092	-0,617370988	0,658938321
SITA	comparador	SITA1	2,574287636	0,253895216	2,076662156	3,071913116
SITA	comparador	SITA2	1,88904779	0,206499852	1,484315517	2,293780063
SITA	SITA1	SITA2	-0,685239846	0,284505284	-1,242859956	-0,127619736

Tabela 15

Planilha 5

A planilha 5 trata da variação do peso no tempo, começando no tempo "6 meses" pois a variação é em relação ao *baseline*. Os resultados estão exibidos no arquivo "Resultados5.xlsx" de acordo com o tempo (cada tempo em uma aba). Os resultados são semelhantes aos obtidos na planilha 1 (contínuas).

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	6 meses			
			MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
EMPA	comparador	EMPA	1,7446	0,0626017	1,621902907	1,86729706

Tabela 16

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	1 ano			
			MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
DAPA	comparador	DAPA	1,481459287	0,089390043	1,306258023	1,656660551
EMPA	comparador	EMPA	1,682996396	0,065763457	1,554102389	1,811890404

Tabela 17

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	2 anos			
			MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
DAPA	comparador	DAPA	1,461612293	0,106832531	1,252224381	1,671000205
EMPA	comparador	EMPA	1,372855372	0,069949392	1,235757082	1,509953661

Tabela 18

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	3 anos			
			MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
EMPA	comparador	EMPA	2,450997186	0,098065377	2,25879258	2,643201793

Tabela 19

Note que no tempo "quatro anos", na comparação (indireta) DAPA x EMPA o IC95% não contém o zero indicando que há uma diferença significativa. Isso ocorre, pois, a medida **MD** para EMPA x COMPARADOR é aproximadamente 2,5 vezes a mais que **MD** para DAPA x COMPARADOR, Tabela 20.

Estudo	Tratamento 1	Tratamento 2	4 anos			
			MD	ErroPadrao	CI95I	CI95u
DAPA	comparador	DAPA	1,07260452	0,123919513	0,829726738	1,315482303
EMPA	comparador	EMPA	2,627641554	0,113665455	2,404861356	2,850421751

Tabela 20

Uma nota sobre sensibilidade e heterogeneidade

A análise de sensibilidade é desejável uma vez que se espera que as conclusões não dependam do processo de escolha/elegibilidade dos estudos considerados. Por exemplo, se há um estudo que não contém as informações de maneira clara, podemos rodar a meta-análise em rede duas vezes, considerando e não considerando o estudo, sendo desejável que as conclusões não discordem nos dois casos. No entanto, como há somente 1 estudo por comparação (1 estudo DAPA-COMPARADOR, 1 estudo EMPA-COMPARADOR), não é possível proceder uma análise de sensibilidade.

O mesmo ocorre para a análise de heterogeneidade. Como a heterogeneidade (dada através da estatística de teste qui-quadrado Q, juntamente com os graus de liberdade e um p-valor associado, e também estatística I² e tau) mede a discordância entre os estudos para uma fixada comparação, não é possível realizar tal análise, pois há somente 1 estudo por comparação.