

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

ANA CLÁUDIA CAVALCANTE NOGUEIRA

**ANÁLISES DE EFICÁCIA E DE CUSTO-EFETIVIDADE DE
MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS CARDIOPROTETORES PARA
DIABETES TIPO 2 EM UM PAÍS DE RENDA MÉDIA**

Brasília-DF

2023

ANA CLÁUDIA CAVALCANTE NOGUEIRA

**ANÁLISES DE EFICÁCIA E DE CUSTO-EFETIVIDADE DE
MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS
CARDIOPROTETORES PARA DIABETES TIPO 2 EM UM
PAÍS DE RENDA MÉDIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Andrei
Carvalho Sposito

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Sérgio
Fernandes de Carvalho

Brasília-DF

2023

NN778a

Nogueira, Ana Cláudia Cavalcante
Análises de eficácia e de custo-efetividade de
medicamentos antidiabéticos cardioprotetores para diabetes
tipo 2 em um país de renda média / Ana Cláudia Cavalcante
Nogueira; orientador Andrei Carvalho Sposito; co-orientador
Luiz Sergio Fernandes Carvalho. -- Brasília, 2023.
114 p.

Tese(Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. Diabetes tipo 2. 2. Doença cardiovascular. 3.
Medicamentos antidiabéticos. 4. Custo-efetividade. I.
Sposito, Andrei Carvalho, orient. II. Carvalho, Luiz Sergio
Fernandes, co-orient. III. Título.

**ANÁLISES DE EFICÁCIA E DE CUSTO-EFETIVIDADE DE MEDICAMENTOS
ANTIDIABÉTICOS CARDIOPROTETORES PARA DIABETES TIPO 2 EM UM
PAÍS DE RENDA MÉDIA**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito – Presidente
Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRG

Profa. Dra. Alessandra Menezes Campos Staffico
University of Michigan - Umich

Prof. Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares
Universidade de Brasília – UnB

Aprovado em 04 de Agosto de 2023

A Deus, autor da Vida, sem Ti nada sou.

AGRADECIMENTOS

Ao meu amado esposo Rodrigo, pelo amor e cuidado sem medidas.

Aos meus amados pais Débora Maria e João Eustácio, pelos ensinamentos e sonhos plantados no meu coração.

Aos meus irmãos Rogério e Emília Diana, pela companhia na longa estrada chamada vida.

Aos meus sobrinhos Eduardo, Beatriz, João Eustácio Neto, Arthur Gilberto e Rogério Eustácio e minha enteada Sofia, pelo renovar de esperança no futuro.

Aos meus sogros Marta e Carlos (*in memorian*), pelo acolhimento e amor.

Aos meus cunhados Lélys Júnior, Reilla, Walkyria e Ricardo, pela amizade.

Aos meus amigos, especialmente Joaquim Barreto, Beatriz Luchiari, Isabella Bonilha, Alessandro e Fábio Ferraz, pelo apoio nesta caminhada.

À UnB por proporcionar a oportunidade de aprofundar meus conhecimentos.

Aos professores que instigaram a busca contínua pelo saber.

Aos meus orientadores, exemplos de pesquisadores e, acima de tudo, de seres humanos, a minha eterna admiração.

*“Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.”*

Eclesiastes 3:1

RESUMO

Introdução: O aumento constante da prevalência de diabetes tipo 2 (DM2), particularmente em países de baixa e média renda representa um desastre econômico e social sem precedentes. A doença cardiovascular, em particular doença coronariana, complicação macrovascular mais prevalente nos diabéticos, constitui-se na principal fonte de custos em saúde para esses pacientes, respondendo por aproximadamente 76% somente em hospitalizações. **Objetivos:** Analisar a eficácia e o custo-efetividade dos medicamentos antidiabéticos cardioprotetores em indivíduos com DM2 em um país de renda média. **Metodologia:** Uma busca sistemática foi realizada para ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados até abril de 2021 relatando a incidência do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (MACE) para pioglitazona (PIO), agonistas do receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon (arGLP-1) ou inibidores do cotransportador-2 de sódio-glicose (iSGLT2). Com base no conjunto de dados de duas grandes coortes nacionais de DM2, desenvolvemos um modelo de Markov multiestado para estimar os resultados para cada tratamento com base na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e nos anos de vida ajustados à doença [DALYs] evitados por dólar gastos, projetados ao longo de um horizonte de vida, usando uma taxa de desconto anual de 3,5%. **Resultados:** Um total de 157 ECR incluindo 267.508 pacientes e 176 braços ativos foram considerados. Comparado com sulfonilureias (SUs), iSGLT2, arGLP-1 e PIO reduziram o risco relativo de MACE não fatal com HR de 0,81 (IC 95% 0,69 a 0,96, p=0,011), 0,79 (IC 95% 0,67 a 0,94, p= 0,0039) e 0,73 (IC 95% 0,59 a 0,91, p=0,0057), respectivamente. A PIO resultou em eficácia incremental de 0,2339 DALYs evitados por paciente, a um custo incremental médio de Int\$ 1.660 e um custo incremental de Int\$ 7.082 (IC 95%: 4.521; 10.770) por DALY evitado, quando comparado ao tratamento padrão. A adição de iSGLT2 ou arGLP-1 levou a uma eficácia incremental mais evidente (0,261 e 0,259, respectivamente), mas os custos incrementais dessas terapias levaram a RCEIs mais altos [Int\$ 12.061 (IC 95%: 7.227; 18.121) e Int\$ 29.119 (95% IC: 23.811; 35.367) por DALY evitado, respectivamente]. Em comparação com iSGLT2 e arGLP-1, a PIO teve a maior probabilidade de ser custo-efetiva com base no limite máximo estimado de disposição a pagar. **Conclusão:** As três terapias apresentam eficácia semelhante na redução de eventos cardiovasculares. Em um país de renda média, a PIO apresenta maior probabilidade de ser custo-efetiva seguida pelo iSGLT2 e depois pelo arGLP-1.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2. Doença cardiovascular. Medicamentos antidiabéticos. Custo-efetividade.

ABSTRACT

Introduction: The escalating prevalence of type 2 diabetes (T2DM), especially in low- and middle-income countries, poses an unparalleled economic and social catastrophe. Cardiovascular disease, especially coronary disease, emerges as the primary driver of health expenses for these patients, comprising approximately 76% of hospitalization costs alone. **Objective:** To analyze the efficacy and cost-effectiveness of cardioprotective antidiabetic drugs in individuals with T2D in a middle-income country. **Methods:** A systematic search was performed for randomized clinical trials published until April 2021 reporting the incidence of the composite outcome of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and stroke for pioglitazone, GLP1A, or SGLT2i. Based on the dataset of two large national cohorts of T2D, we developed a multi-state Markov model to estimate the outcomes for each treatment based on incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and the disease-adjusted life years [DALYs] averted per dollar spent projected over a lifetime horizon using a 5% annual discount rate. **Results:** A total of 157 RCT including 267,508 patients and 176 active arms were considered. Compared to sulfonylureas, SGLT2i, GLP1A and pioglitazone reduced the relative risk of non-fatal MACE with HR of 0.81 (95% CI 0.69 to 0.96, $p=0.011$), 0.79 (95% CI 0.67 to 0.94, $p=0.0039$) and 0.73 (95% CI 0.59 to 0.91, $p=0.0057$), respectively. Pioglitazone resulted in incremental effectiveness of 0.2339 DALYs averted per patient, at a mean incremental cost of Int\$1660 and a Int\$ 7,082 (95% CI: 4,521; 10,770) incremental cost per DALY averted, when compared to standard care. The addition of SGLT2i or GLP1A led to more evident incremental effectiveness (0.261 and 0.259, respectively) but the incremental costs of these therapies headed to higher ICERs [Int\$ 12,061 (95% CI: 7,227; 18,121) and Int\$ 29,119 (95% CI: 23,811; 35,367) per DALY averted, respectively]. Compared to SGLT2i and GLP1A, pioglitazone had the highest probability of being cost-effective based on the estimated maximum willingness-to-pay threshold. **Conclusions:** The three therapies demonstrate comparable effectiveness in reducing cardiovascular events. Among them, pioglitazone holds the highest probability of cost-effectiveness in a middle-income country, followed by SGLT2i and GLP1A.

Keywords: Type 2 diabetes. Cardiovascular disease. Antidiabetic drugs. Cost-effectiveness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Octeto Ominoso ou Nefasto	20
Figura 2 - Representação gráfica do diagrama de influência de Markov.....	41
Figura 3 - Modelo multiestado de Markov construído para o tratamento das doenças cardiovasculares no portador de DM2.....	48
Figura 4 - Diagrama de fluxo para o processo de seleção de ensaios clínicos randomizados para a revisão sistemática	58
Figura 5 - Metanálise em rede de comparações das classes de medicamentos antidiabéticos para a) MACE não fatal, b) mortes por todas as causas e c) hospitalização por ICC	59
Figura 6 - Avaliação do viés da publicação em gráficos de funil para a) MACE não fatal, b) mortes por todas as causas e c) hospitalização por ICC.....	64
Figura 7 - Forest plot comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para a ocorrência de MACE não fatal, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos	67
Figura 8 - Forest plot comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para a ocorrência de morte por todas as causas, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos.....	68
Figura 9 - Forest plot comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para hospitalização por ICC, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos	70
Figura 10 - Planos de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária	76
Figura 11 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária	78
Figura 12 - Planos de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em relação à TPO, no cenário de prevenção secundária	79
Figura 13 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em relação à TPO no cenário de prevenção secundária.....	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados basais dos participantes da coorte BDS.....	49
Tabela 2 - Dados basais dos participantes diabéticos da coorte B-Care: QCO (registro de síndromes coronarianas agudas)	51
Tabela 3 - Custos médio de procedimentos cardiovasculares e internações no SUS no período de 2013 a 2019	54
Tabela 4 - Análise de risco de viés	62
Tabela 5 - Testes de regressão de Egger para detecção de assimetria no gráfico de funil.....	66
Tabela 6 - Incidência de desfechos cardiovasculares nas análises de sensibilidade da metanálise em rede.....	72
Tabela 7 - Probabilidades de transição de cada estratégia de tratamento	73
Tabela 8 - Resultado da análise de custo-efetividade (Int\$/DALY evitado) do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária	74
Tabela 9 - Resultado da análise de custo-efetividade (Int\$/DALY evitado) do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção secundária.....	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Equação da razão de custo-efetividade incremental.....	37
Quadro 2 - Tipos de avaliações econômicas.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE - Avaliação de Custo-Efetividade

arGLP-1 - Agonistas do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon

AVC - Acidente Vascular Cerebral

B-CaRe:QCO - Registro Cardiovascular de Brasília para Qualidade da Assistência e Resultados

BDS - Estudo Brasileiro de Diabetes

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DAC - Doença Arterial Coronária

DAC - Doença arterial coronariana

DALYs - *Disability adjusted life-years* (anos de vida perdidos ajustados para incapacidade)

DCV - Doença Cardiovascular

DIM - Diagrama de Influência de Markov

DM - Diabetes *Mellitus*

DM1 - Diabetes *Mellitus* tipo 1

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

ECR - Ensaio clínico randomizado

eGRF - Taxa de filtração glomerular estimada (eGFR)

FDA - *Food and Drug Administration*

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HIC - Hospitalização por ICC

HR - *Hazard ratios* (taxa de risco)

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Intervalo de confiança

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDF - *International Diabetes Federation* (Federação Internacional de Diabetes)

iDPP-4 - Inibidores da dipeptidil peptidase-4

Int\$ - Dólares internacionais

iSGLT2 - Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

MACE - Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores

MS - Ministério da Saúde

mWTPT - *Maximum willingness to pay threshold* (limite máximo de disposição a pagar)

NNH - *Number needed to harm* (número necessário para causar dano)

NNT - *Number needed to treat* (número necessário para tratar)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA - Pressão arterial

PIB - Produto interno bruto

PIO - Pioglitazona

QALYs - *Quality adjusted life-years* (anos de vida ajustado à qualidade)

R\$ - Reais

RB - Rede Bayesiana

RCEI - Razão de custo-efetividade incremental

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RD - Retinopatia diabética

SCA - Síndrome coronariana aguda

SU - Sulfonilureia

SUS - Sistema Único de Saúde

TPO - Terapia padrão otimizada

TZD - Tiazolidinediona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	DIABETES MELLITUS	18
2.1	Diabetes tipo 2	18
2.1.1	Aspectos epidemiológicos do DM2	18
2.1.2	Aspectos fisiopatológicos do DM2	19
2.1.3	Critérios diagnósticos e metas terapêuticas do DM2	20
2.1.4	Doenças cardiovasculares e demais complicações do DM2	21
2.1.5	Tratamento do DM2, aspectos farmacológicos e de cardiosegurança	24
3	ACESSIBILIDADE AO TRATAMENTO DO DM2	33
4	AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	35
4.1	Efetividade	35
4.2	Custos	35
4.3	Tipos de avaliações econômicas	36
4.4	Modelos econômicos	39
4.5	Exemplos de avaliações farmacoeconômicas de medicamentos antidiabéticos no cenário brasileiro	42
5	JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO	43
6	OBJETIVOS	44
6.1	Geral	44
6.2	Específicos	44
7	METODOLOGIA	45
7.1	Revisão sistemática e etanálise em rede	45
7.1.1	Estratégias de seleção e elegibilidade do estudo	45
7.1.2	Extração de dados e avaliação de qualidade	46
7.1.3	Síntese de dados e análises estatísticas	46
7.1.4	Análise de sensibilidade	47
7.2	Análise de custo-efetividade de medicamentos antidiabéticos cardioprotetores	47
7.2.1	Construção do diagrama de influência de Markov	47
7.2.2	Incidência de desfechos cardiovasculares e mortalidade	48
7.2.3	Probabilidades de transição	52
7.2.4	Custos	53

7.2.5	Razão de custo-efetividade incremental.....	55
7.2.6	Análises de sensibilidade	56
8	RESULTADOS	57
8.1	Revisão sistemática e metanálise em rede	57
8.1.1	Análise de eficácia dos medicamentos antidiabéticos	66
8.1.2	Análise de sensibilidade da metanálise em rede	71
8.2	Análise de custo-efetividade	72
8.2.1	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) evitados.....	72
8.2.2	Análise de sensibilidade da análise de custo-efetividade	75
9	DISCUSSÃO	82
10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	84
11	CONCLUSÃO	86
	REFERÊNCIAS	87
	APÊNDICE A – Fonte de dados e pesquisa	91
	APÊNDICE B – Estimativa de gastos compostos do SUS e do orçamento próprio do paciente com medicamentos antidiabéticos.....	94
	APÊNDICE C – Características basais dos pacientes nos 157 ensaios clínicos randomizados (176 braços do estudo)	964

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma condição de saúde associada a significativa morbidade, mortalidade precoce e incapacidade física, projetando uma carga econômica e social sem precedentes em todo o mundo (1).

Nas últimas décadas, a prevalência de indivíduos com DM elevou-se progressivamente, atingindo 10,5% da população adulta mundial em 2021, com estimativa de aumento para 12,2% em 2045. Acomete aproximadamente 536,6 milhões de indivíduos, sendo 15,7 milhões no Brasil (1). Os gastos globais em saúde relacionados ao DM foram estimados em 966 bilhões de dólares em 2021, um aumento de 316% nos últimos 15 anos, e estão projetados para atingir 1,054 trilhão de dólares em 2045 (1). A maioria destes gastos ocorre em países de baixa e média renda, onde vivem cerca de 80% dos adultos com DM tipo 2 (DM2) e em que a disponibilidade de recursos terapêuticos é escassa, especialmente no contexto da saúde pública (1). Entre os custos diretos, a doença cardiovascular (DCV), particularmente a doença coronariana, complicação macrovascular mais prevalente nos diabéticos, constitui-se na principal fonte de custos em saúde para esses pacientes, respondendo por aproximadamente 76% somente em hospitalizações (2).

Evidências recentes sugerem que o risco de desfechos cardiovasculares e cardiorrenais pode ser reduzido por novas classes de medicamentos antidiabéticos: os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon (arGLP-1) (3, 4). Além disso, existem dados substanciais na literatura que também apoiam o papel da pioglitazona (PIO), representante de uma classe mais antiga (as tiazolidinedionas - TZDs), na redução de Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (MACE em inglês), ou seja, morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IAM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal (5).

Considerando o surgimento de novos antidiabéticos e o impacto socioeconômico do DM2 no cenário de assistência à saúde pública brasileira, a utilização de avaliações farmacoeconômicas torna-se indispensável à seleção de opções terapêuticas mais eficazes e a distribuição de recursos de uma forma mais justa e equilibrada. No entanto, o Brasil carece de tais avaliações. Para preencher

esta lacuna do conhecimento, o presente estudo foi elaborado para analisar: (i) a eficácia de medicamentos antidiabéticos cardioprotetores no tratamento de DM2 por metanálise em rede e (ii) a custo-efetividade destes medicamentos quando adicionados ao cuidado usual com sulfonilureias (SUs), num país de renda média.

2 DIABETES MELLITUS

O DM é uma síndrome metabólica de múltiplas etiologias, que se caracteriza por distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, decorrentes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina, levando a um estado hiperglicêmico (6).

É uma doença que se manifesta de forma heterogênea, causada por defeitos genéticos, ambientais e metabólicos e está associada a complicações micro e macrovasculares, em longo prazo; tal anomalia exige cuidados multidisciplinares contínuos, com estratégias de redução de risco multifatoriais, além do controle glicêmico (7).

Vários tipos de DM são relatados na literatura, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), recomenda a classificação baseada na etiopatogenia, que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o DM2, o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de DM: (Monogênicos MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*; Diabetes neonatal; secundário a endocrinopatias; secundário a doenças do pâncreas exócrino; secundário a infecções; secundário aos medicamentos) (8).

2.1 Diabetes tipo 2

2.1.1 Aspectos epidemiológicos do DM2

O DM2 é responsável por 90% do total de casos de DM (1). As altas taxas de incidência e prevalência do DM2 são atribuídas ao envelhecimento populacional e aos avanços no tratamento da doença, mas, sobretudo, à adoção de estilos de vida pouco saudáveis, como sedentarismo e hábitos alimentares que predispõem à obesidade (1, 9). Estas taxas variam conforme a região geográfica, com mais de 80% dos pacientes vivendo em países de baixa e média renda, o que pode dificultar o acesso ao tratamento ideal (1).

Em 2021, o Brasil ocupava o 6º lugar em incidência de DM no mundo, com 15,7 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), ficando atrás apenas da China, Índia, Paquistão, Estados Unidos e Indonésia. Este número pode estar subestimado pela alta taxa de pacientes sem diagnóstico no nosso país, avaliada em cerca de 31.9% (1).

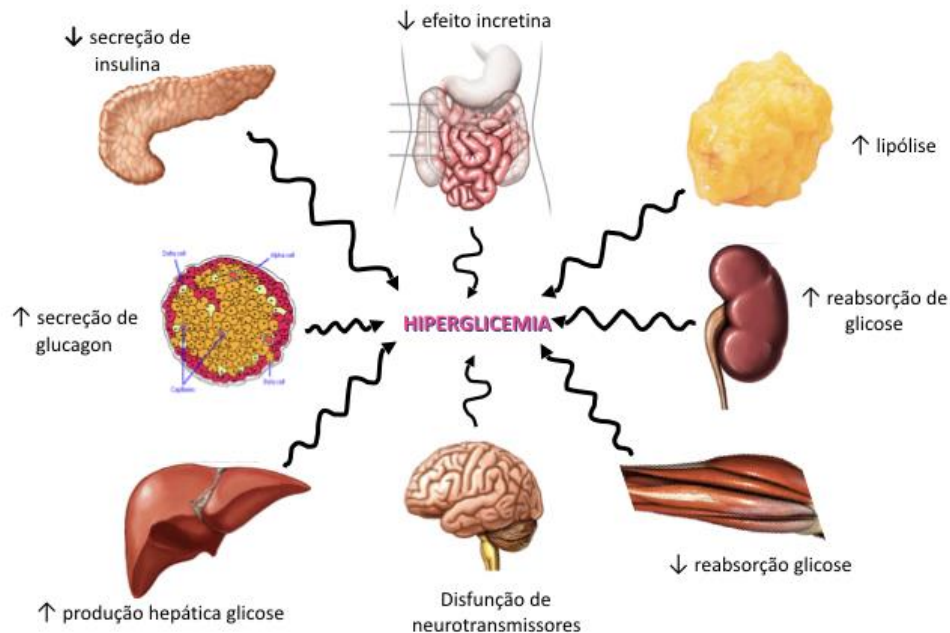
O DM2 constitui-se num grave problema de saúde pública não somente pela sua prevalência, mas também pela sua elevada morbimortalidade, tornando-se uma das maiores pandemias do século XXI (1). Indivíduos com DM2 têm uma expectativa de vida reduzida de cinco a dez anos, em média, e apresentam mortalidade duas a três vezes maior do que a da população geral. A Federação Internacional de Diabetes (IDF – do inglês “*International Diabetes Federation*”) estimou que, no ano de 2021, cerca de 6,7 milhões de óbitos (entre 20 e 79 anos) no mundo ocorreriam em decorrência do DM e suas complicações. Isso corresponde a 12,2% de mortes globais por todas as causas nessa faixa etária (1).

2.1.2 Aspectos etiopatogênicos do DM2

Os principais mecanismos etiopatogênicos que levam à hiperglicemia no DM2 são: resistência periférica à ação insulínica nos adipócitos e, principalmente, no músculo esquelético, secreção deficiente de insulina pelo pâncreas e aumento da produção hepática de glicose, resultante da resistência insulínica no fígado. Entretanto, outros componentes também desempenham papel na sua patogênese: o adipócito (lipólise acelerada com aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres), o trato gastrointestinal (deficiência/resistência incretínica), as células alfa-pancreáticas (hiperglucagonemia), o rim (reabsorção aumentada de glicose pelos túbulos renais) e o cérebro (resistência aos efeitos supressores do apetite da insulina, leptina, GLP-1, amilina e peptídeo YY). Coletivamente, esses componentes compreendem o que foi chamado de “octeto ominoso ou nefasto” como exposto na Figura 1 (7, 10). Ao “octeto sinistro” deve-se acrescentar a resistência vascular à insulina e inflamação (10, 11).

A síndrome metabólica está presente em cerca de 80 a 90% dos portadores de DM2 e se caracteriza por um aglomerado de fatores que eleva, exponencialmente, o risco cardiovascular (dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, tolerância alterada à glicose ou DM2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS)) (9).

Figura 1 - Octeto Ominoso ou Nefasto



Fonte: Adaptado de DeFronzo (2009) (10).

2.1.3 Critérios diagnósticos e metas terapêuticas do DM2

O diagnóstico de DM deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Para isto, podem ser usados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c) (12).

A SBD, seguindo a mesma direção da Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *"American Diabetes Association"*), adotou os respectivos critérios de diagnóstico de DM: glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126 mg/dL; glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl; ou HbA1c maior, ou igual a 6,5%. Para o diagnóstico é essencial que dois destes exames estejam alterados e se somente um estiver alterado, repeti-lo para confirmação (12).

Para controle terapêutico, considera-se a meta de HbA1c < 7,0% para indivíduos com qualquer tipo de DM, buscando prevenção de complicações micro e macrovasculares em longo prazo, desde que não incorra em hipoglicemias graves e

frequentes (13). No entanto, estas metas passam a ser individualizadas em situações clínicas especiais, como, por exemplos, idosos saudáveis (< 7,5%), idosos frágeis (< 8%) e pacientes com doenças terminais (13).

A SBD recomenda o rastreamento do DM2 para todos os indivíduos com 45 anos ou mais, mesmo sem fatores de risco, e para indivíduos com sobrepeso/obesidade que tenham pelo menos um fator de risco adicional. São considerados fatores de risco adicionais para DM2: parente de primeiro grau com DM, etnias de alto risco (afro-descendentes, hispânicos ou indígenas), DCV prévia, HAS, triglicérides maior que 250 mg/dL, lipoproteína de alta densidade menor que 35 mg/dL, síndrome de ovários policísticos, presença de *acantose nigricans*, pré-DM, passado de DM gestacional e indivíduos com vírus da imunodeficiência humana (HIV) (12). Ressalta-se que os mesmos testes usados para rastrear e diagnosticar o DM, servem para detectar indivíduos com pré-DM.

2.1.4 Doenças cardiovasculares e demais complicações do DM2

O DM2 manifesta-se habitualmente após os 40 anos, com início insidioso. Nos estágios iniciais da doença, muitos pacientes se mantêm assintomáticos, sendo a doença nesta fase detectada apenas por meio da avaliação laboratorial de rotina; porém os indivíduos diabéticos correm o risco de desenvolver múltiplas complicações debilitantes e potencialmente fatais, que levam a uma maior necessidade de assistência médica, redução da qualidade de vida e morte (1). Coração, vasos sanguíneos, nervos, olhos e rins são diretamente afetados pela caráter crônico-degenerativo da doença (1).

As complicações do DM2 compreendem eventos agudos e crônicos. A hipoglicemia e o estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico são complicações agudas mais frequentes, teoricamente evitáveis e potencialmente fatais do DM2 (14).

As complicações crônicas decorrem de alterações na macro e/ou microcirculação, levando, respectivamente, a macroangiopatia como a ASCVD (doença cardiovascular aterosclerótica, do inglês “*atherosclerotic cardiovascular disease*”); a microangiopatia como a retinopatia e a doença renal do DM; além das complicações de ordem neurológica, as neuropatias. As complicações crônicas são

provocadas por uma miscelânea de fatores, dentre eles, controle glicêmico inadequado, longa duração da doença e fatores de risco cardiovascular (1).

2.1.4.1 Doença cardiovascular e DM2

A ASCVD é definida como doença arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular ou doença arterial periférica presumivelmente de origem aterosclerótica e se enquadra dentro do espectro das complicações macrovasculares do DM2. Geralmente ocorre 14,6 anos antes, com maior gravidade e distribuição mais difusa do que em indivíduos sem DM (15).

A ASCVD é a principal causa de morbimortalidade em indivíduos com DM2, impactando a qualidade de vida dos pacientes e onerando os sistemas de saúde. Cerca de dois terços das mortes em pacientes com DM2 são decorrentes da ASCVD; destas, aproximadamente 40% são por doença coronariana, 15% por outras doenças cardíacas, principalmente insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cerca de 10% por AVC (16). A oclusão vascular periférica, principal causa de amputação nesses pacientes, contribui para elevação da morbidade (16).

A presença de DM2 em associação com fatores de risco cardiovascular tradicionais, como HAS e dislipidemia, causa um risco adicional sinérgico ao invés de aditivo. Este sinergismo aumenta a probabilidade de desenvolver ASCVD em aproximadamente 2-4 vezes, tanto em homens quanto em mulheres (17, 18). O elemento comum dessas complicações é a progressão acelerada da doença aterosclerótica, condição acentuada por diferentes mecanismos fisiopatogênicos presentes no DM2, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia, dislipidemia diabética, inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade. Esse conjunto de mecanismos contribui não apenas para o crescimento, mas também para a instabilidade de placas ateroscleróticas, predispondo a ocorrência de eventos tromboembólicos (19, 20).

A ocorrência de ASCVD pode ser mitigada por uma correta estratificação de risco e uma abordagem terapêutica agressiva também no controle dos fatores de risco associados (21).

A ICC é outra importante causa de morbimortalidade por DCV. Aproximadamente 20% dos pacientes com DM2 são afetados e podem se manifestar

com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O DM2 aumenta o risco de ICC em 2,4 vezes nos homens e em 5 vezes nas mulheres, sendo considerado um preditor de ICC independentemente da coexistência de HAS ou DAC (17). O DM também pode levar a uma doença específica do músculo cardíaco, a cardiomiopatia diabética (CMD), que se caracteriza inicialmente por fibrose e redução da complacência ventricular, levando à disfunção diastólica; que pode progredir com remodelamento cardíaco e disfunção sistólica (22).

2.1.4.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular comum e específica do DM, sendo considerada a causa mais frequente de cegueira adquirida nos idosos (23, 24). Um terço dos pacientes com DM apresenta RD, resultado de uma forte associação com duração prolongada do DM, hiperglicemia e HAS (23). Após 20 anos de doença, mais de 90% dos portadores de DM1 e 60% daqueles com DM2 apresentarão algum grau de RD (23).

Existe uma clara associação entre a gravidade da RD e um maior risco de desenvolver complicações microvasculares e macrovasculares (24). Vários estudos corroboram a associação entre retinopatia e DCV em pacientes com DM. De fato, em estudos observacionais, o diagnóstico de RD foi associado a um risco 3,3 vezes maior de morte cardiovascular (25).

2.1.4.3 Doença renal do diabetes

A doença renal do DM (DRD) é a principal causa de ingresso em terapia renal substitutiva em todo mundo; e contribui fortemente para o aumento da morbimortalidade cardiovascular em doentes portadores de DM2 (26). Em estudos observacionais, confirmaram que a DRD afeta até 40% dos indivíduos com DM, dos quais 20-40% evoluem com macroalbuminúria e, destes, 20% para doença renal terminal (27). Em decorrência do atraso no diagnóstico, cerca de 7% dos pacientes já apresentam macroalbuminúria ao diagnóstico do DM2 (28).

Duração do DM superior a 12 anos, tabagismo, mau controle glicêmico e pressórico, obesidade, sedentarismo e dislipidemia são fatores de risco modificáveis que contribuem para a pior evolução da DRD (26, 27). Achados de retinopatia

demonstraram ser preditivos de nefropatia diabética, o que é plausível dada a coincidência de fatores de risco comuns para ambas as complicações (28). O declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e a proteinúria são ambos fatores de risco independentes para ocorrência de morte cardiovascular (27).

2.1.4.4 Neuropatia diabética

A Neuropatia Diabética abrange uma série de alterações relacionadas ao envolvimento estrutural e funcional das fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, que podem ser reversíveis ou permanentes (29). Estas são as complicações microvasculares mais prevalentes, subdiagnosticadas e subtratadas do DM (30).

A polineuropatia diabética distal é uma complicação precoce, polimórfica e furtiva, que representa cerca de 75% das neuropatias associadas ao DM2. Ao diagnóstico, 15% dos pacientes já são sintomáticos e a prevalência chega a 50% após 10 anos de doença (30). Clinicamente, esta complicação manifesta-se com dor em queimação, parestesia e alodinia distalmente, caracteristicamente em “botas e luvas” e está associada a outras complicações da doença, particularmente nefropatia e retinopatia (29, 30). É também um fator de risco importante para ulcerações, deformidades e amputações das extremidades (29, 30). Em contraste com o DM1, o controle glicêmico em pacientes com DM2 teve um efeito modesto, mas significativo, no curso da polineuropatia distal, refletindo diferenças na fisiopatologia do NPD no DM2, que pode estar relacionado a componentes da síndrome metabólica (20, 21).

Além do envolvimento periférico, a neuropatia diabética também se estende ao sistema nervoso autônomo. Nesse sentido, a disfunção autonômica cardíaca se destaca por estar associada à ocorrência de IAM silencioso e ao aumento da mortalidade cardiovascular (29).

2.1.5 Tratamento do DM2, aspectos farmacológicos e de cardiosegurança

O tratamento do DM2 inclui educação e conscientização do paciente a respeito da doença e estabelecimento de um controle glicêmico adequado. Inicialmente, o tratamento está alicerçado em mudanças no estilo de vida, como dieta saudável, atividade física regular, interrupção do tabagismo e manutenção do peso corporal. Se

as mudanças no estilo de vida não forem suficientes para controlar os níveis glicêmicos, medicamentos devem ser iniciados (1).

Os medicamentos antidiabéticos são categorizados, de acordo com o mecanismo de ação, em: os que aumentam a secreção pancreática de insulina (hipoglicemiantes - sulfonilureias e as glinidas); os que não aumentam a secreção de insulina (anti-hiperglicemiantes - inibidor da α -glicosidase, biguanida e TZD); os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, além de promover a supressão do glucagon (inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) e arGLp-1); e os que promovem glicosúria, sem relação com a secreção de insulina (iSGLT2) (31).

A falência no controle glicêmico com monoterapia ocorre em cerca de metade dos pacientes nos primeiros dois anos de tratamento, requerendo a associação medicamentosa. Em nove anos, 75% desses pacientes vão utilizar mais de dois medicamentos. (32). A grande variedade de antidiabéticos permite combinações entre si, hierarquizando o tratamento de acordo com a fisiopatologia do DM2. As insulinas, quando necessárias, também fazem parte do arsenal terapêutico para o controle da hiperglicemia (1, 31)

O controle glicêmico é decisivo para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do DM2. No entanto, grandes ensaios de desfechos cardiovasculares em longo prazo com controle glicêmico intensivo, como ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release controlled evaluation*), ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) demonstraram que, reduzir HbA1c para abaixo de 7%, promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia) (13). No entanto, teve efeitos marginais na doença macrovascular e aumentou inesperadamente a mortalidade cardiovascular e por todas as causas no estudo ACCORD (13). Estes achados foram particularmente preocupantes, visto que a grande maioria dos pacientes com DM morre prematuramente de DCVs (16).

As preocupações com a segurança cardiovascular dos antidiabéticos se ampliaram com a retirada da rosiglitazona do mercado, devido risco aumentado de IAM e morte cardiovascular (33). Em 2008, o *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* estabeleceram que a incorporação de novos

medicamentos antidiabéticos deve ocorrer somente após a realização de estudos que comprovem a segurança cardiovascular, em prevenção primária e secundária. Essa recomendação levou ao surgimento de novas classes terapêuticas, como os iDPP-4, os arGLP-1 e os iSGLT2 (7).

2.1.5.1 Biguanida

A metformina é o antidiabético oral de primeira linha que suprime a produção hepática de glicose, levando à redução nos níveis de glicose plasmática em jejum e HbA1c (7). Em pacientes com insuficiência renal, a metformina acumula-se na corrente sanguínea, aumentando o risco de acidose láctica (34). Outros efeitos colaterais incluem sintomas gastrintestinais (diarréia, desconforto abdominal e flatulência) e deficiência de vitamina B12 (34). Análises retrospectivas de grandes bancos de dados concluíram que a metformina reduz a incidência de eventos cardiovasculares. No entanto, na maioria desses estudos, as SUs foram o comparador e não é possível determinar se as SUs aumentaram; ou a metformina diminuiu os resultados de DCV. Com base nas evidências disponíveis, a metformina não afeta adversamente a DCV em pacientes com DM2 (34).

2.1.5.2 Sulfonilureias

As SUs aumentam a secreção de insulina, resultando em menor glicemia de jejum e HbA1C, porém aumentam a resistência insulínica e aceleram a falência precoce de células β pancreáticas (7). A hipoglicemia e o ganho de peso continuam sendo os efeitos colaterais mais importantes, ambos associados ao risco aumentado de DCV (7). Por esse motivo, a segurança cardiovascular dessa classe de medicamentos há muito é questionada.

Estudos retrospectivos foram realizados com foco na segurança das SUs e obtiveram resultados conflitantes (7). No entanto, metanálises mais recentes apontam para um efeito prejudicial das SUs, demonstrando que potencialmente aumentam o risco de mortalidade por todas as causas, MACE, infarto do miocárdio (fatal e não fatal) e hipoglicemia (34, 35). Esse risco está diretamente relacionado com a dose e o tempo de uso das SUs, reforçando a relação. Não se observaram diferenças

significativas no risco de mortalidade em diabéticos com IC que fizeram uso de SUs (36).

2.1.5.3 Meglitinidas

Meglitinidas (repaglinida e nateglinida) são secretagogos de insulina de ação curta que devem ser administrados antes de cada refeição. Embora essa classe de antidiabéticos reduza as excursões glicêmicas pós-prandiais, ela não evita o declínio na função das células β pancreáticas (7). A hipoglicemia é o seu principal efeito colateral. Podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal e em idosos (7, 34). Não afetam os fatores de risco cardiovascular clássicos e não têm impacto na mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 (34).

2.1.5.4 Inibidores da alfa-glicosidase

Os inibidores de α -glicosidase (acarbose, miglitol e voglibose) inibem a quebra de carboidratos complexos no trato gastrointestinal, retardam a absorção de carboidratos e reduzem a hiperglicemia pós-prandial; também aumentam a secreção de GLP-1 após ingesta alimentar (34). As reduções de HbA1c são modestas e seus efeitos nos lípides séricos foram inconsistentes e clinicamente insignificantes. Além disso, não alteram a PA ou o peso corporal. Os efeitos adversos dos inibidores de α -glicosidase estão relacionados com o trato gastrointestinal (diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos) (34).

Nenhum estudo em longo prazo investigou o impacto dos inibidores de α -glicosidase na DCV em pacientes com DM2. Em pré-diabéticos, a acarbose foi neutra para a prevenção secundária de DVCs e reduziu a incidência de DM2 (37).

2.1.5.5 Inibidores da dipeptidil peptidase-4

Os iDPP-4 são uma classe de antidiabéticos orais cujo principal mecanismo de ação é essencialmente estabilizar o GLP-1 endógeno, por meio da inibição da enzima que o degrada, a DPP-4. Estes medicamentos tem efeitos modestos de redução da HbA1c e são neutros em relação ao peso, a PA e os níveis lipídicos (7). Os efeitos colaterais comumente relatados incluem cefaléia, nasofaringite e infecção do trato respiratório superior (7).

Os iDPP-4 têm um excelente perfil de segurança. Mostraram-se seguros quanto à ocorrência de desfechos cardiovasculares, com taxas semelhantes de descompensação por ICC, IAM e mortalidade, tanto no grupo placebo como no grupo intervenção (7, 36). A saxagliptina foi a única da classe que aumentou o risco de hospitalizações por ICC, mas sem aumento da mortalidade (4, 36).

2.1.5.6 Inibidores de SGLT2

O efeito hipoglicemiante dos inibidores da SGLT2 é mediado pela inibição da reabsorção de glicose no epitélio do túbulo contorcido proximal do rim, que representa aproximadamente 80-90% da glicose filtrada pelos glomérulos. Essa inibição reduz os níveis plasmáticos de glicose, com consequente melhora da função das células β e diminuição da resistência à insulina (6).

As explicações para os efeitos cardioprotetores do iSGLT2, particularmente na ICC incluem a redução da pré-carga (efeitos natriuréticos e osmодиурéticos) e da pós-carga (melhora na função endotelial e redução da pressão arterial (PA) sem aumento da frequência cardíaca). Outros benefícios cardiovasculares são: aumento dos níveis de colesterol HDL, perda de peso e diminuição do ácido úrico, do estresse oxidativo e da glicotoxicidade. Já os benefícios renais incluem redução da pressão intraglomerular, da hiperfiltração diabética e, consequentemente, da microalbuminúria. Os efeitos adversos potenciais associados aos iSGLT2 são infecções urogenitais, desidratação em idosos, insuficiência renal aguda, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e amputações (6, 38, 39).

Uma metanálise reunindo dados dos estudos EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina), CANVAS (Canagliflozina), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozina), VERTIS-CV (Ertugliflozina) e CREDENCE (Canagliflozina), mostrou que os iSGLT2 reduzem o risco de MACE em 9% (NNT (do inglês “*Number needed to treat*”)=81), morte por todas as causas em 15% (NNT=58), hospitalização por ICC (HIC) em 30% (NNT=32) e desfechos renais compostos (incluindo combinações de agravamento da eGFR ou creatinina, início de terapia de substituição renal ou transplante, morte de causa renal ou morte CV) em 39% (NNT=20). Heterogeneidade significativa foi observada entre os diferentes iSGLT2 para o desfecho morte cardiovascular (3).

É importante observar que o NNT compreende o número de pacientes necessário para tratar a fim de prevenir um desfecho indesejado. É uma medida que quantifica o grau de benefício de uma intervenção médica, sendo apropriado para sintetizar comparativamente as evidências sobre a eficácia e segurança de várias opções terapêuticas em metanálises (40, 41). Já o NNH (do inglês “*Number needed to harm*”) é o número necessário para causar dano, ou seja, produzir um desfecho indesejado (41).

2.1.5.7 Agonistas do receptor GLP-1

As incretinas são hormônios produzidos pelas células do intestino delgado em resposta à ingestão de nutrientes. Os principais representantes do grupo são o GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon-1) e o GIP (polipeptídeo insulínico glicose dependente). Eles são responsáveis por cerca de 90% do chamado “efeito incretínico” (estímulo intestinal à produção de insulina) (42).

Os arGLP-1 têm uma ação insulínica, ligando-se aos receptores acoplados à proteína G expressos nas células β pancreáticas, aumentando a proliferação e a neogênese e suprimindo a liberação de glucagon pelas células alfa pancreáticas de modo glicose dependente. O aumento nos níveis de insulina plasmática e a diminuição dos de glucagon efetivamente suprimem a produção hepática de glicose e causam uma redução sustentada na HbA1c (7). Também retardam o esvaziamento gástrico, bem como a absorção e eliminação de nutrientes, e aumentam a saciedade, além de aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos. Em estudos experimentais e clínicos, o arGLP-1 reduziu a pressão arterial, a inflamação vascular, o estresse oxidativo e os níveis de lipídios, melhorou a função endotelial, induziu a perda sustentada de peso e gordura visceral e subcutânea, além de ter um efeito vasodilatador e natriurético (6, 42-45).

Os arGLP-1 não apresentam risco de hipoglicemia, a menos que usados com sulfonilureias ou insulina. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômitos, constipação e dispepsia. Na maioria das vezes, esses efeitos colaterais são transitórios, possuem intensidade leve a moderada e podem ser reduzidos por uma titulação gradual da dose (7). O tratamento com arGLP-1-RA também está associado a um aumento da frequência de

formação de cálculos na vesícula biliar e no ducto biliar e retinopatia em pacientes tratados com semaglutida (4).

Uma metanálise com os estudos ELIXA (Lixisenatida), LEADER (Liraglutida), SUSTAIN-6 (Semaglutida), PIONEER (Semaglutida oral), EXSCEL (Exenatida), HARMONY (Albiglutida) e REWIND (Dulaglutida) resumiu os resultados mostrando uma redução significativa de MACE em 12% (NNT=75), morte cardiovascular em 12% (NNT=163), AVC em 16% (NNT=209), IAM em 9% (NNT=193), morte por todas as causas em 12% (NNT=108), ICC em 9% (NNT=312), e doença renal em 17% (NNT=62), sem heterogeneidade significativa entre os estudos, sugerindo um efeito de classe para proteção cardiovascular e renal (4).

2.1.5.8 Tiazolidinedionas (Pioglitazona)

As TZDs são os únicos verdadeiros agentes sensibilizadores de insulina, que exercem seus efeitos metabólicos ligando-se aos receptores- γ ativados por proliferadores de peroxissoma expressos principalmente no tecido adiposo, onde promove a adipogênese e a captação de ácidos graxos na gordura periférica, além de maior expressão de adiponectina (5). Tudo isso promove uma melhor sensibilidade à insulina, não somente nos adipócitos como também no fígado e no músculo esquelético, reduzindo assim a insulinemia e a glicemia e preservando a função das células β pancreáticas (5, 6, 46). Além disso, há um aumento da conversão de pré-adipócitos em adipócitos (5).

Atualmente, apenas a PIO é comercializada no Brasil. A troglitazona e rosiglitazona foram retiradas do mercado devido à hepatotoxicidade e o aumento significativo do risco cardiovascular, respectivamente. Os efeitos colaterais habitualmente associados às TZDs incluem o ganho de peso (aumento do apetite e adipogênese), aumento do risco de fratura e retenção de líquidos, com edema periférico (aumento do volume plasmático em 6 a 7% dos pacientes, associado à vasodilatação), anemia dilucional e risco aumentado de ICC (5). Apesar de nenhum efeito negativo aparente na função contrátil do ventrículo esquerdo e mesmo melhorando a disfunção diastólica, a PIO não deve ser usada em pacientes diabéticos com ICC sintomática (5).

De forma benéfica, a PIO atua em vários fatores de risco cardiovascular: aumenta o colesterol HDL, reduzem os triglicerídeos e ácidos graxos livres, converte pequenas partículas densas de colesterol LDL em partículas maiores e mais flutuantes, reduz a PA, melhora a disfunção endotelial e a resistência à insulina. Além disso, aumenta adiponectina e reduz os níveis de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), além de melhorar a esteatohepatite não alcoólica. Os estudos PERISCOPE (“Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation”) e CHICAGO (“Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone”) demonstraram que a PIO retarda a progressão da aterogênese (5, 46).

O uso de PIO resultou em reduções de 14% e 23% no risco de MACE e AVC, respectivamente, e não teve efeito significativo IAM, morte CV, mortalidade por todas as causas e progressão da nefropatia. O NNT para a redução de MACE e AVC foram 80 e 151, respectivamente. Aumento estatisticamente significativo no risco de ICC (47%) e de HIC (48%) foram observados, com NNH de 34 e 44, respectivamente (47).

2.1.5.9 Insulinoterapia

Se os medicamentos antidiabéticos orais ou injetáveis não normalizam a HbA1c, pacientes com DM2 podem ser tratados com insulina (31). No entanto, melhorias no controle glicêmico não são isentas de efeitos colaterais, particularmente ganho de peso e hipoglicemia (31). A normalização da HbA1c demonstrou de forma convincente prevenir/retardar a progressão de complicações microvasculares, tanto em DM2 quanto em DM1 (23, 27, 29).

Uma metanálise comparando desfechos cardiovasculares e metabólicos em pacientes com DM2, tratados com e sem insulina, concluiu que não houve diferença significativa entre os grupos no risco de morte por qualquer causa ou eventos cardiovasculares (48). A insulina pode ser usada como opção segura para controlar a glicemia em indivíduos com ICC (36).

Mediante a magnitude do DM2 e suas complicações, faz-se necessário ampliar as estratégias do tratamento do DM2 para incluir opções farmacoterapêuticas que

abordem não apenas o controle glicêmico, mas também as comorbidades, especialmente as doenças cardiovasculares.

No entanto, vários fatores, tais como a baixa adesão ao tratamento não medicamentoso, e o difícil acesso aos serviços/medicamentos colaboram para que os pacientes não alcancem estas metas.

3 ACESSIBILIDADE AO TRATAMENTO DO DM2

A assistência à saúde do brasileiro tem na sua composição um segmento público, o Sistema Único de Saúde (SUS), e um segmento suplementar, composto pelos planos e seguros de saúde.

O SUS é um dos maiores sistemas de saúde do mundo, instituído no Brasil em 1988 pela Constituição Federal, ao definir saúde como um direito de todo cidadão e um dever do Estado (49). Estima-se que o SUS seja responsável exclusivo por assistir 75% da população brasileira, por meio de abordagens individuais e coletivas, objetivando promoção da saúde, prevenção e cura de agravos e doenças, como o DM. Para sua estruturação e aperfeiçoamento, seguem-se princípios e diretrizes organizacionais que são: a universalidade, a integralidade, a equidade, a participação social, a gestão descentralizada, a regionalização, a hierarquização e a resolutividade (49).

Os medicamentos são a intervenção terapêutica mais utilizada e a com maior impacto sobre os gastos em saúde. Diante do formato do sistema de saúde no Brasil, do crescimento exponencial das inovações tecnológicas, da restrição orçamentária, do apelo constante da indústria farmacêutica, da judicialização de tratamentos e das necessidades ilimitadas da sociedade, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), por meio da Lei n.º 12401 de 28 de abril de 2011 (50). A CONITEC assessora o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas à análise e à elaboração de estudos de avaliação dos pedidos de incorporação, ampliação de uso, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde, buscando a melhor alocação dos recursos disponíveis e a redução das desigualdades regionais (50).

Desde então, a CONITEC responsabilizou-se pela atualização da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), ou seja, da relação dos medicamentos e insumos utilizados no âmbito do SUS (51). Apesar da seleção do elenco da RENAME seguir os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), a lista ofertada pelo SUS não abrange todas as classes de antidiabéticos disponíveis para o manejo terapêutico ideal do DM, conforme as orientações da SBD (31, 51, 52).

A disponibilidade ambulatorial de medicamentos no SUS ocorre por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica: Básico, Estratégico e Especializado. O

Componente Básico inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde na Atenção Primária à Saúde. O Componente Estratégico destina-se aos agravos com potencial de impacto endêmico e às doenças negligenciadas e o Especializado, às doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras. Os portadores de DM têm acesso aos componentes Básico e Especializado (51). O MS garante o fornecimento integral dos respectivos componentes básicos: insulinas, duas classes de medicamentos antidiabéticos orais (biguanidas e sulfonilureias) e insumos (seringas/agulhas, tiras reagentes e lancetas) para o monitoramento glicêmico (51, 52). Esse acesso ocorre nas farmácias públicas geralmente localizadas nas Unidades Básicas de Saúde, Estratégias Saúde da Família ou Clínica da família, nos municípios ou em polos de dispensação de insumos para DM (51).

O acesso à dapagliflozina, único representante da classe dos iSGLT2 disponível pelo SUS, se faz por meio do Componente Especializado, também conhecido como farmácia de alto custo. Tal dispensação é direcionada a diabéticos, já em uso otimizado das medicações disponibilizadas no SUS, com idade maior ou igual a 65 anos e que tenham DCV estabelecida (51, 52). Em setembro de 2022, a dapagliflozina também foi incorporada ao Programa Farmácia Popular do Brasil, que adota o sistema de copagamento como estratégia de ampliação do acesso da população ao medicamento, seguindo os mesmo critérios de dispensação da farmácia de alto custo (51, 52). Em março de 2023, a CONITEC ampliou a recomendação do uso da dapagliflozina no tratamento de diabéticos com alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos (53). Esta última recomendação está em processo de implementação.

4 AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Com o envelhecimento populacional e as transformações nos padrões de morbimortalidade da população brasileira, ocorreu um aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, como o DM2, e, conseqüentemente, um aumento da demanda e dos gastos com tecnologia em saúde (54). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), Tecnologia em Saúde é a *“aplicação de conhecimentos e habilidades organizados na forma de dispositivos, medicamentos, vacinas, procedimentos e sistemas desenvolvidos para resolver um problema de saúde e melhorar a qualidade de vida”* (54).

Avaliação de tecnologia em saúde é um método de pesquisa que compara a segurança e a eficácia de tecnologias em saúde com os custos associados a tratamentos alternativos, e indica se a substituição ou introdução de uma nova tecnologia é viável, economicamente, para o sistema de saúde (54). A avaliação requer conhecimentos interdisciplinares na área da saúde, incluindo epidemiologia, estatística, pesquisa clínica, administração em saúde e economia (54).

A construção de uma avaliação envolve vários elementos como: dados de efetividade, cálculos de custos, tipo de avaliação econômica e modelo matemático, além de análises de sensibilidade (55).

4.1 Efetividade

A efetividade permite conhecer o valor de uma intervenção, não apenas na perspectiva monetária, mas principalmente no que tange ao conjunto de suas conseqüências. Por exemplo, mede o resultado da utilização de medicamentos, cujos dados para análise podem ser originados de revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos econômicos (54).

4.2 Custos

A identificação e a mensuração dos custos de atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos são baseados na realidade econômica em que a tecnologia está sendo implantada. Os custos representam os valores de todos os recursos associados à aplicação do tratamento, e podem ser categorizados em custos

diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e, finalmente, os custos intangíveis (54).

Os custos diretos médicos correspondem aos insumos médicos, recursos usados diretamente para o tratamento e complicações da doença, como medicamentos, exames e hospitalizações (54).

Os custos diretos não médicos caracterizam os gastos diretos associados ao tratamento que não estão relacionados à assistência médica, como transporte e alimentação durante o tratamento (54).

Os custos indiretos referem-se a mudanças na produtividade individual e familiar decorrentes do processo de adoecimento, aposentadoria e morte precoce (54). Já os custos intangíveis, por outro lado, referem-se à dor, sofrimento, ansiedade, fadiga ou redução da qualidade de vida resultante da doença e seu tratamento (54).

Os resultados dos cálculos de custos devem ser expressos em termos monetários e fornecer uma estimativa do ônus da doença para a sociedade em termos econômicos. Este custo pode ser pago por indivíduos, empregadores, agências governamentais ou sociedade (54).

4.3 Tipos de avaliações econômicas

O principal objetivo da avaliação econômica é comparar o valor relativo de diferentes tecnologias para promoção da saúde e prolongamento da vida, fornecendo informações concretas para a tomada de melhores decisões sobre a alocação de recursos. Existem quatro tipos de avaliação econômica que se aplicam à farmacoeconomia: custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade.

A **Avaliação de Custo-Minimização** compara apenas os custos de dois ou mais tratamentos cujos resultados clínicos são considerados equivalentes (Quadro 1). Portanto, tratamentos de menor custo são selecionados (54).

A **Avaliação de Custo-Benefício** considera tanto os custos quanto os benefícios clínicos em unidades monetárias. Assim, os resultados terapêuticos são convertidos em valores de moeda para determinar a razão de custo-benefício (54). Esta é uma razão entre custos e benefícios, onde custos adicionais são divididos pelos benefícios adicionais de uma estratégia sobre outra (Quadro 1). A maior limitação ou

dificuldade dos estudos de custo-benefício é a monetização dos benefícios clínicos. Atribuir valores monetários aos impactos na saúde, especialmente na vida humana, é uma tarefa difícil e controversa, e os métodos atualmente disponíveis são pouco desenvolvidos (54).

A **Avaliação de Custo-Efetividade** (ACE) é o método analítico mais comum dentre os estudos econômicos em saúde e considera os custos em unidades monetárias e desfechos em unidades naturais de saúde. Portanto, os estudos da ACE são sempre comparativos e explícitos, visando selecionar a melhor opção para alcançar a maior eficiência. Os resultados da ACE são apresentados na forma de razão de custo-efetividade e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (54, 55). A razão de custo-efetividade é o quociente entre os custos envolvidos durante o tratamento e o benefício clínico, expresso em custo por anos de vida ganhos, casos detectados, dias de incapacidade evitados, unidades de pressão arterial reduzidas, número de doenças evitadas, entre outros. Esse valor resultante permite compreender o investimento necessário para cada tecnologia proporcionar uma medida padrão de benefício clínico (55). Já a RCEI é o quociente entre a diferença de custo entre as duas tecnologias e a respectiva diferença de efetividade (Quadro 1). Esse valor resultante é importante para a seleção de uma tecnologia, pois informa o custo de uma unidade de benefício clínico adicional em relação a outras alternativas terapêuticas (54, 55). A principal desvantagem das análises de custo-efetividade é que não se pode comparar resultados de estudos que avaliam estratégias de intervenção que resultem em distintos impactos na saúde (55).

Quadro 1 - Equação da razão de custo-efetividade incremental

$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo da tecnologia 1} - \text{Custo da tecnologia 2}}{\text{Efetividade da tecnologia 1} - \text{Efetividade da tecnologia 2}}$

RCEI: razão de custo-efetividade incremental
 Fonte: Adaptado de Secoli *et al.*, (2010) (55).

A **Avaliação de Custo-Utilidade** é uma evolução da ACE porque agrega a qualidade de vida à quantidade de vida; ou seja, concentra-se especificamente na qualidade dos desfechos em saúde alcançados ou evitados (54, 55). A razão de custo-utilidade representa as unidades monetárias para cada ano de vida ajustado à qualidade (QALYs do inglês “*quality adjusted life-years*”). Outra medida utilizada internacionalmente é a expectativa de vida ajustada para incapacidade ou anos de vida perdidos ajustados para incapacidade (ou DALYs do inglês “*disability adjusted life-years*”), que mede, simultaneamente, o efeito da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Esta avaliação também permite o cálculo da razão de custo-utilidade incremental (Quadro 1). O valor de utilidade é calculado com base em respostas subjetivas dos indivíduos sobre sua situação de saúde, podendo ter viés de um paciente para o outro ao avaliar a qualidade de vida (54, 55).

Quadro 2 - Tipos de avaliações econômicas

Tipo de avaliação	Medida de custos	Medida de desfecho	Medida de resultado
Custo-minimização	Valor monetário	Desfechos semelhantes	Comparação de custos (R\$)
Custo-benefício	Valor monetário	Convertida para valor monetário	R\$ líquido
Custo-efetividade	Valor monetário	Medida clínica	R\$/medida de desfecho ganho
Custo-utilidade	Valor monetário	QALY	R\$/QALY ganho

QALY: *quality-adjusted life year*.

Fonte: Adaptado de Secoli *et al.*, (2010) (54).

A realização da avaliação de custo-efetividade, geralmente, ocorre em momento temporal distinto da tomada de decisão acerca dos resultados apontados nesta análise. Para comparar os custos e desfechos em diferentes momentos no

período de tempo, utiliza-se a taxa de desconto, que segundo alguns autores, deve-se situar entre 3% e 5% ao ano (55).

Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza. A incerteza mais frequentemente avaliada é a relacionada aos valores (monetários, percentuais) das variáveis utilizadas no modelo. Variar as taxas de desconto é um exemplo de análise de sensibilidade. Esta análise, uni ou multivariada, permite comprovar o grau de estabilidade ou robustez dos resultados e até que ponto o resultado da RCEI é mantido, quando valores das variáveis principais são modificados dentro de limites plausíveis (55). Existem ainda outros tipos de incertezas: a relacionada à estrutura do modelo, aos aspectos metodológicos e aos parâmetros (heterogeneidade) (55). As análises de sensibilidade devem ser realizadas em todas as avaliações de custo-efetividade.

Quando uma nova tecnologia oferece maior benefício clínico, porém com custo mais alto, a disposição a pagar pelo benefício clínico adicional deve ser avaliada. Esta avaliação pode se embasar nas particularidades de cada caso ou num limiar de custo-efetividade baseado na RCEI (55). Em 2005, a OMS, em seu projeto denominado *WHO's Choosing Interventions that are Cost-Effective (CHOICE)*, recomendou que, para países que não dispõem de limiar definido, uma tecnologia com RCEI inferiores a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* seria considerada custo-efetiva. Em novembro de 2022, o Brasil adotou oficialmente o limiar de disposição a pagar no valor-referência de 40 mil reais por QALY, equivalente a 1 PIB per capita, e de 3 vezes o valor-referência em casos específicos (doenças raras com redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade; doença acometendo crianças e com redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade; doença grave e doença endêmica em populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis).

4.4 Modelos econômicos

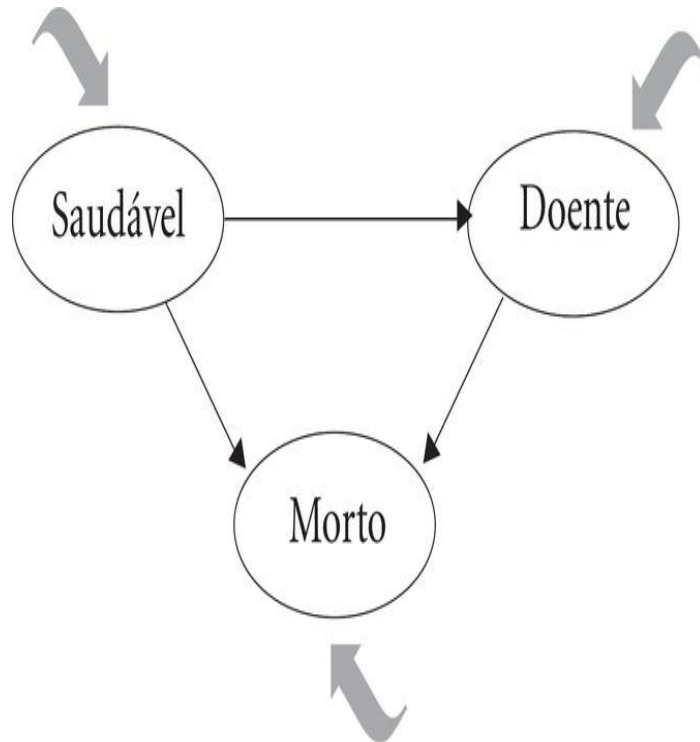
No contexto das análises econômicas, modelos podem ser definidos como estruturas matemáticas, que representam uma realidade ao prever o curso e os desfechos (econômicos e de saúde) dos indivíduos ou das populações para cada estratégia, considerando as probabilidades de cada um dos parâmetros incluídos (22). Isso geralmente é realizado com o auxílio de um *software* ou planilhas, pois são feitos

inúmeros cálculos sequenciais. Os modelos podem ser simples como uma árvore de decisão ou mais complexos como um modelo matemático de Markov (57).

Como o DM é uma condição complexa com múltiplas complicações crônicas, um modelo analítico de estados transicionais, como o Diagrama de Influência de Markov (DIM), é a escolha ideal.

O primeiro passo é a definição dos estados que farão parte do modelo, por meio de um diagrama de influência. Os estados de saúde devem ser escolhidos para representar condições e acontecimentos que possuam relevância clínica ou econômica. Os estados são representados por círculos e setas que conectam dois estados diferentes e indicam transições permitidas. Setas que levam de um estado para ele mesmo indicam que o paciente pode permanecer naquele estado em ciclos consecutivos. Um indivíduo que está no estado de morto, obviamente, não pode fazer uma transição para qualquer estado (estado de absorção) e, portanto, um único braço emana do estado morto, que é o que retorna a si mesmo. O conjunto formado por todos os estados deve ser finito, e todos os estados devem representar situações mutuamente exclusivas, uma vez que um paciente só pode estar em um estado de cada vez, como demonstrado na Figura 2 (57, 58).

Figura 2 - Representação gráfica do diagrama de influência de Markov



Fonte: Soárez *et al.*, (2014) (57).

O tempo em um DIM é dividido em partes chamadas ciclos. Todos os ciclos representam um intervalo de tempo de mesmo tamanho, e definem o menor tempo que precisa decorrer para que uma mudança possa acontecer. A duração de cada ciclo é escolhida para representar um intervalo de tempo clinicamente significativo, determinado por um conjunto de probabilidades transicionais predefinidas (57, 58).

Em todos os ciclos são utilizadas as probabilidades de transição para determinar a quantidade de pacientes em cada um dos estados. Essas quantidades são multiplicadas pelo custo associado a cada estado, gerando o custo total daquele ciclo. Ao final, os custos de todos os ciclos do modelo são somados, gerando o custo total, que dividido pelo total de pacientes que passaram pelo modelo resulta no custo médio por paciente. O mesmo processo é realizado utilizando alguma medida de efetividade como, por exemplo, a qualidade de vida (57, 58).

A principal limitação do DIM reside na suposição de que as probabilidades transicionais dependem apenas da situação atual de saúde e não de condições de saúde anteriores (57, 58).

4.5 Exemplos de avaliações farmacoeconômicas de medicamentos antidiabéticos no cenário brasileiro

Várias análises de custo-efetividade de medicamentos antidiabéticos em pacientes com DM2 já foram conduzidas em países de alta renda, mas poucos em países de baixa e média renda como o nosso.

No Brasil, a CONITEC realizou uma análise de custo efetividade comparando a adição ou não de dapagliflozina ao esquema de tratamento do DM2 atualmente oferecido pelo SUS. A RCEI foi de R\$ 4.674,15/ QALY ganho à taxa de desconto de 3,5% e de R\$ 17.818,38/QALY ganho à taxa de desconto de 5%, sendo recomendada a sua incorporação para pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco cardiovascular ou com DCV já estabelecida; e idade entre 40-64 anos (53). Numa análise de custo-efetividade anterior, a CONITEC já tinha recomendado a incorporação da dapagliflozina para o mesmo perfil de pacientes diabéticos, porém com idade igual ou maior de 65 anos (59). Nesta análise, iSGLT2 foram comparados com arGLP-1, que foi dominado. Entretanto a PIO não fez parte destas comparações (59).

Num estudo de custo-efetividade da empagliflozina em comparação a canagliflozina, dapagliflozina ou tratamento padrão, em adultos brasileiros com DM2 e DCV estabelecida, com base em um limite de R\$ 30.000 (um limite usual nas análises econômicas brasileiras) por QALY, a combinação de iSGLT2 foi altamente custo-efetiva em relação à terapia padrão em R\$ 16.639 por QALY (60).

5 JUSTIFICATIVAS PARA O ESTUDO

Segundo a IFD, em 2021, o Brasil ocupava o primeiro lugar na América Latina em número de pacientes diabéticos, perfazendo um total de 15,7 milhões de pessoas (20–79 anos). Naquele ano, os custos estimados com prevenção e tratamento do DM, no nosso contexto, foram de 42,9 bilhões de dólares, ficando atrás apenas da China e Estados Unidos, com US\$ 165,3 e US\$ 379,5 bilhões, respectivamente (1). Diferentemente dos países de alta renda, 70,6% destes são custos indiretos relacionados a mortes prematuras, absenteísmo e aposentadoria precoce e 29,4%, custos diretos (hospitalização, medicamentos, atendimento ambulatorial, entre outros) (61). O gasto com medicamentos correspondeu a 48,2% do total estimado, sendo 75,4% deste montante garantido pela assistência farmacêutica pública (62).

Considerando que as DCVs respondem por dois terços das mortes dos portadores de DM2, a utilização de medicamentos antidiabéticos cardioprotetores se constitui numa estratégia que pode contribuir significativamente para reversão desta realidade (2, 16). No entanto, a incorporação de uma nova tecnologia em saúde vem acompanhada do acréscimo de custos diretos e os gestores em saúde necessitam das análises farmacoeconômicas para alicerçar a tomada de decisão quanto à sua implementação (55). A maioria das ACE de estratégias de prevenção das complicações do DM foram realizadas em países de alta renda e estes resultados não podem ser transpostos para a realidade de um país de média renda como o nosso. Soma-se a este fato, a escassez de estudos farmacoeconômicos que reproduzissem estes resultados aqui no Brasil.

É nesse contexto que o presente estudo pretende analisar a eficácia e a custo-efetividade do uso de iSGLT2, arGLP-1 e PIO num país de renda média como o Brasil, quando adicionados ao tratamento de pacientes com DM2 com SUs, objetivando cardioproteção. Estudos internacionais e metanálises demonstraram redução de eventos cardiovasculares graves, tais como IAM, AVC e ICC com o uso destes medicamentos (3, 4, 47).

6 OBJETIVOS

6.1 Geral

- Verificar se os iSGLT2, arGLP-1 e PIO são custo-efetivos num país de renda média, como o Brasil, quando adicionados ao tratamento de pacientes com DM2, objetivando cardioproteção.

6.2 Específicos

- Avaliar a eficácia dos iSGLT2, arGLP-1 e PIO em comparação à terapia padrão otimizada (TPO) com SUs na redução de eventos cardiovasculares, a partir de uma ampla revisão sistemática e metanálise em rede;
- Avaliar a incidência de desfechos clínicos-chave em indivíduos com DM2 baseada em duas grandes coortes do mundo real, em um país de renda média;
- Avaliar as razões de custo-efetividade incrementais com o uso dos iSGLT2, arGLP-1 e PIO em comparação à TPO, no tratamento do DM2;
- Estimar a custo-efetividade dos iSGLT2, arGLP-1 e PIO em comparação à TPO no tratamento do DM2, com base nos desfechos principais e em DALYs evitados.

7 METODOLOGIA

Metodologicamente nosso estudo foi estruturado em duas etapas. Na primeira etapa, realizamos uma revisão sistemática com metanálise em rede, com o intuito de avaliar a eficácia e a segurança comparativas dos medicamentos antidiabéticos; na segunda etapa, com a apropriação dos resultados da revisão sistemática e da metanálise em rede, construímos uma análise econômica avaliando a custo-efetividade dos iSGLT2, arGLP-1 e PIO no contexto do SUS.

7.1 Revisão sistemática e metanálise em rede

7.1.1 Estratégias de seleção e elegibilidade do estudo

Para esse estudo realizamos uma ampla revisão sistemática seguindo as etapas de revisão de literatura e metanálise, segundo a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A metanálise está registrada no PROSPERO (CRD42020194415).

Para a revisão da literatura, utilizamos as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), ClinicalTrials.gov, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Embase, *European Union Clinical Trials Register* e *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform*. Os termos de pesquisa foram: medicamentos antidiabéticos, DM2, mortalidade e eventos cardiovasculares (APÊNDICE A). A busca incluiu todos os artigos submetidos até abril de 2021, sem restrição de data de submissão.

Escolhemos como critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados (ECR) envolvendo seres humanos, duplo cego, fase 3 ou 4, (i) publicados em língua inglesa; (ii) incluindo 100 ou mais indivíduos com DM2 em cada braço; (iii) com acompanhamento >24 semanas e relato dos desfechos pré-especificados: morte por qualquer causa, MACE e HIC. Excluímos ensaios clínicos abertos, de fase 1 ou 2, com DM1, com comparações de medicamentos da mesma classe farmacológica, n<100 por braço, duração <24 semanas, sem informações adequadas sobre os resultados, sem grupo controle e análises *post-hoc*.

7.1.2 Extração de dados e avaliação de qualidade

Inserimos os dados extraídos numa planilha do Microsoft Excel® e eventuais inconsistências foram resolvidas após debate entre os co-autores. Incluímos: nome do primeiro autor, ano de publicação, tamanho da amostra, duração do acompanhamento, características do paciente (sexo, idade, raça), duração do DM2, classe do medicamento ativo (ou experimental) e comparativo, histórico de eventos cardiovasculares, histórico de ICC, PA média sistólica e diastólica, peso, índice de massa corporal (IMC), HbA1c, eGRF e desfechos clínicos.

7.1.3 Síntese de dados e análises estatísticas

Escolhemos como desfecho primário o MACE não fatal, definido como IAM não fatal e AVC não fatal, e como desfechos secundários, (i) HIC e (ii) morte por todas as causas.

Relatamos as variáveis dicotômicas como porcentagens e as contínuas, como média±desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil). Obtivemos os dados da linha de base usando cálculos ponderados e aplicamos o modelo de metanálise em rede, para efetuar uma comparação indireta entre os medicamentos do estudo. Tal modelo é baseado na premissa de que o efeito de uma combinação de tratamentos é a soma dos efeitos de seus componentes, o que implica que componentes semelhantes se cancelam nas comparações. A vantagem de empregarmos este modelo foi a possibilidade de identificar potenciais fontes de vieses, relacionados às combinações de medicamentos. Para estimar os efeitos potenciais dessas terapias medicamentosas nos resultados clínicos, calculamos as taxas de risco (*hazard ratios* em inglês - HRs), utilizando metanálise em rede de efeitos aleatórios.

Avaliamos a heterogeneidade estatística entre os ensaios clínicos, usando a estatística I^2 (com intervalos de confiança (IC) de 95%), que é derivada do Q de *Cochrane* [$100 \times (Q - df \div Q)$], e fornece uma medida da proporção da variação geral atribuível à heterogeneidade entre os ensaios.

Para testar o viés de publicação, criamos gráficos de funil e realizamos o teste de Egger. Para estimar o efeito do tratamento, consideramos um valor de p bicaudal menor que 0,05 como estatisticamente significativo. Analisamos os dados extraídos

usando o programa R v4.0.1 (2020, Auckland, Nova Zelândia) e os pacotes *dismb*, *metaviz* e *metafor*.

7.1.4 Análise de sensibilidade

Realizamos análises de sensibilidade para avaliar potenciais fontes de vieses. Na primeira análise de sensibilidade, incluímos ECRs com tempo médio de diagnóstico do DM2 inferior a 8 anos; e, na segunda, ECRs com intervalo ≥ 8 anos. O raciocínio para esta divisão das probabilidades de risco está baseado na diferença da incidência de ICC entre indivíduos com diagnóstico recente de DM2, em comparação ao tardio (63).

7.2 Análise de custo-efetividade de medicamentos antidiabéticos cardioprotetores

Com os dados de eficácia obtidos na revisão sistemática e metanálise em rede, escolhemos o modelo matemático de Markov para análise econômica de custo-efetividade.

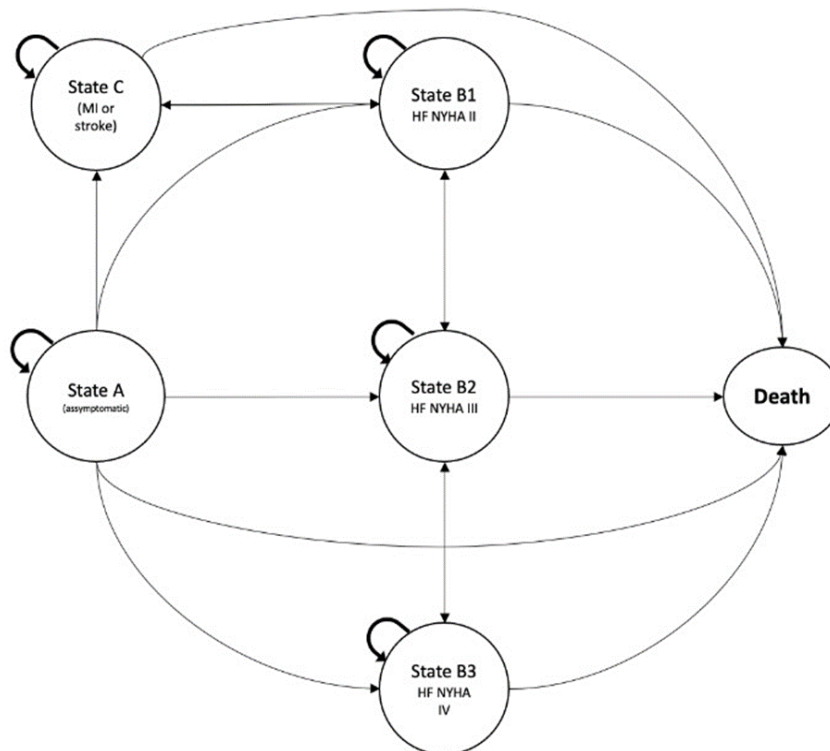
7.2.1 Construção do diagrama de influência de Markov

Para estimar os resultados dos tratamentos com medicamentos antidiabéticos, desenvolvemos o diagrama de influência de Markov (DIM), um modelo multiestado em rede bayesiana (RB). Este modelo econômico considera a natureza crônico-degenerativa do DM2 com transições frequentes por diferentes estados de saúde no curso natural da doença; além de medidas de quantidade/qualidade de vida e custos em doença, quando diferentes intervenções estão sendo comparadas. Criamos a RB e o DIM usando *OpenMarkov* (CISIAD, Madrid, Espanha) (64).

Utilizamos os desfechos pesquisados na metanálise em rede como critérios para determinar os quatro principais estados de saúde cardiovascular dos pacientes diabéticos, durante o curso natural da doença: (i) estado A: assintomático; (ii) estados B1, B2 e B3: ICC classe funcional II, III e IV da NYHA (New York Heart Association), respectivamente; (iii) estado C: IAM não fatal e AVC não fatal e (iv) estado D: óbito. Os pontos de partida foram indivíduos diagnosticados com DM2 em prevenção primária (estado A) ou prevenção secundária (estado C) das DCVs como

demonstrado na Figura 2. Cada estado da doença é mutuamente exclusivo, ou seja, o paciente não pode estar em mais de um estado de doença ao mesmo tempo.

Figura 3 - Modelo multiestado de Markov construído para o tratamento das doenças cardiovasculares no portador de DM2



State A: Estado A; State B: Estado B; State C: Estado C; MI: infarto do miocárdio; Stroke: acidente vascular cerebral; Death: morte; HF: insuficiência cardíaca; NYHA: New York heart association (Associação de cardiologia de Nova York); asymptomatic: assintomático

Fonte: Autoria própria (2023).

7.2.2 Incidência de desfechos cardiovasculares e mortalidade

Obtivemos as incidências de desfechos clínicos em indivíduos com DM2 a partir dos dados de duas grandes coortes prospectivas, de mundo real, em um país de renda média.

A primeira é o Estudo Brasileiro de Diabetes (BDS) (NCT04949152) composto por 1.030 pacientes com DM2 atendidos no Centro de Pesquisas Clínicas da Unicamp, Campinas, Brasil, sendo 851 em prevenção primária, com tempo médio de

seguimento de 2,2 (intervalo interquartil [IQR] 0,9) anos. Os dados basais dos participantes da coorte do BDS estão descritos na Tabela 1. Notavelmente, os pacientes em prevenção primária tinham uma idade média de 56.7 anos; eram predominantemente do sexo masculino (58,5%); tinham uma duração média de DM2 de 9,2 anos; e durante o acompanhamento, 34 (4%) pacientes apresentaram MACE não fatal e 14 (1,6%) evoluíram a óbito. A taxa de prescrição de medicamentos antidiabéticos orais nesses pacientes foi alta, sendo a metformina e as sulfonilureias os mais usados. A insulina era utilizada por aproximadamente um quinto dos indivíduos.

Tabela 1 - Dados basais dos participantes da coorte BDS
(diabéticos ambulatoriais)

(Continua)

	Total	DCV	Sem DCV
n	1030	179	851
Dados Demográficos			
Idade, anos	57±8.1	60.2±7.6	56.7±8.2
Masculino	611 (59,3)	113 (63,1)	489 (57,5)
Etnia (autodeclarada)			
Branco	708 (67,0)	128 (71,5)	580 (68,2)
Pardo	176 (17,8)	28 (15,6)	148 (17,4)
Preto	115 (11,0)	18 (10,1)	97 (11,4)
Asiático	19 (1,8)	4 (2,2)	15 (1,8)
Situação trabalhista			
Trabalhando	439 (41,9)	59 (33,0)	380 (44,7)
Aposentado	163 (15,6)	38 (21,2)	125 (14,7)
Desempregado	48 (4,6)	6 (3,4)	42 (4,9)
Histórico Médico			
Tempo com DM, anos	9,7±7,4	12,2±9,5	9,2±6,8
Hipertensão, %	838 (81,4)	175 (97,8)	663 (77,9)
Dislipidemia, %	764 (74,2)	153 (85,5)	611 (71,8)
DCV prévia, %	179 (17,4)	179 (100,0)	na

Tabela 1 - Dados basais dos participantes da Coorte BDS
(diabéticos ambulatoriais)

(Conclusão)

	Total	DCV	Sem DCV
DAC, %	155 (15,0)	155 (86,6)	
<i>DAC estável</i>	44 (4,3)	44 (24,6)	
<i>ICP ou CRVM</i>	76 (7,4)	76 (42,5)	
AVC, %	21 (2,0)	21 (11,7)	
DAP, %	11 (1,1)	11 (6,1)	
Tabagismo, %	69 (6,7)	15 (8,4)	292 (34,3)
Seguimento			
Tempo de Seguimento, anos	2.40±0.94	2.48±1.15	2.38±0.89
MACE não fatal, %	55/1027 (5,4)	21/176 (11,9)	34/851 (4,0)
Morte, %	23/1027 (2,2)	9/ 176 (5,1)	14/851 (1,6)
SCA, %	14/1027 (1,4)	9/ 176 (5,1)	5/ 851 (0,6)
ICP ou CRVM, %	10/ 1027 (1,0)	2/176 (1,1)	8/851 (0,9)
AVC, %	8/ 1027 (0,8)	1/176 (0,6)	7/851 (0,8)
Antidiabéticos, %			
Metformina, %	1015 (98,5)	176/179 (98,3)	839/851 (98,6)
Sulfonilureia, %	420 (41,7)	64/179 (35,8)	356/851 (41,8)
arGLP-1, %	10 (2,6)	1/179 (0,6)	9/851 (1,1)
Pioglitazona, %	30 (2,9)	3/179 (1,7)	27/851 (3,2)
iDPP-4, %	193 (18,7)	19/179 (10,6)	174/851 (20,4)
iSGLT2, %	157 (16,6)	26/179 (14,5)	131/851 (15,4)
Insulina, %	201 (19,5)	46/179 (25,7)	155/851 (18,2)

Os valores são apresentados como média ± DP ou n (%). BDS: Estudo Brasileiro de Diabetes; Hipertensão: definida como diagnóstico prévio ou uso de qualquer medicamento anti-hipertensivo; Dislipidemia: definida por LDL-C>160mg/dL, TG>150mg/dL, HDL<40 (feminino) ou <50mg/dL (masculino), ou uso de qualquer droga hipolipemiante (estatinas, fibratos, ezetimiba); DCV: doença cardiovascular (doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica); DAC: doença arterial coronariana (SCA prévia, revascularização ou doença arterial coronariana diagnosticada); ICP: intervenção coronária percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica (definida por amputação prévia de membro, revascularização ou estenose de artéria periférica diagnosticada); MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; arGLP-1: análogo do

receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; iDPP-4: inibidores da dipeptidil peptidase-4; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2.

Fonte: Autoria própria (2023).

A segunda coorte é o Registro Cardiovascular de Brasília para Qualidade da Assistência e Resultados (B-CaRe: QCO), composto por 1.158 indivíduos com DM2 em prevenção secundária; admitidos com síndrome coronariana aguda (SCA), no Hospital de Base em Brasília, Brasil, e acompanhados por uma mediana de 5,1 anos (IQR 3,2). Na Tabela 2 estão demonstrados os dados basais dos participantes diabéticos da coorte B-CaRe: QCO. Nota-se que os pacientes tinham uma idade média de 63,2 anos; eram predominantemente do sexo masculino (54,1%); tinham uma duração média de DM2 de 10,3 anos; e durante o acompanhamento, 184 (15,7%) pacientes apresentaram MACE não fatal e 174 (14,8%) evoluíram a óbito.

Tabela 2 - Dados basais dos participantes diabéticos da coorte B-Care: QCO (registro de síndromes coronarianas agudas)

(Continua)	
Todos	
n	1174
Dados Demográficos	
Idade, anos	63,2±11,5
Masculino	632 (54,1)
Histórico médico	
Tempo com DM2, anos	10,3±7,8
Hipertensão, %	1030 (87,7)
Dislipidemia, %	876 (74,6)
DCV prévia, %	248 (21,1)
DAC, %	197 (16,8)
<i>DAC estável</i>	57 (4,9)
<i>ICP ou CRVM</i>	173 (14,7)
AVC, %	51 (4,3)
DAP, %	24 (2,0)

Tabela 2 - Dados basais dos participantes diabéticos da Coorte B-Care: QCO (registro de síndromes coronarianas agudas)

(Conclusão)	
Todos	
Tabagismo, %	336 (28,6)
Seguimento	
Tempo de Seguimento, anos	5,94±1,9
MACE não fatal, %	184 (15,7)
morte, %	174 (14,8)
SCA, %	129 (11,0)
ICP ou CRVM, %	239 (20,4)
AVC, %	55 (4,7)

Os valores são apresentados como média \pm DP ou n (%). *B-Care*: QCO: Registro Cardiovascular de Brasília para Qualidade da Assistência e Resultados Hipertensão: definida como diagnóstico prévio ou uso de qualquer medicamento anti-hipertensivo; Dislipidemia: definida por LDL-C >160mg/dL, TG >150mg/dL, HDL <40 (feminino) ou <50mg/dL (masculino), ou uso de qualquer droga hipolipemiante (estatinas, fibratos, ezetimiba); DM2: diabetes tipo 2; DCV: doença cardiovascular (doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica); DAC: doença arterial coronariana; ICP: intervenção coronária percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica (definida por amputação prévia de membro, revascularização ou estenose de artéria periférica diagnosticada); MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; SCA: síndrome coronariana aguda (angina instável, infarto do miocárdio).

Fonte: Autoria própria (2023).

7.2.3 Probabilidades de transição

Extraímos os dados das coortes BDS e B-CaRe: QCO para estimar as probabilidades anuais de transição entre os diferentes estados que caracterizam o histórico de pacientes com DM2.

Os pacientes iniciaram o acompanhamento aos 47 anos (média de idade ao diagnóstico de DM2 no BDS), com horizonte temporal de 25 anos ou 25 ciclos. Escolhemos este número de ciclos com base na expectativa de vida dos pacientes com DM2 no Brasil, estimada em 72 anos (65). Para contornar a limitação causada pela falta de dados das coortes relacionados à conversão entre os estados A e B, utilizamos os dados da metanálise divididos em dois subgrupos: (i) ECRs com tempo

médio de diagnóstico de DM2 <8 anos; (ii) ECRs com tempo médio de diagnóstico de DM2 >8 anos. O raciocínio para esta divisão das probabilidades de risco está baseado na diferença da incidência de ICC entre indivíduos com diagnóstico recente de DM2, em comparação ao tardio (63, 66).

Assumimos que as taxas de probabilidade de transição permanecem constantes durante o estudo, com exceção das taxas de mortalidade que aumentam gradativamente com a idade; o mesmo ocorrendo com os indivíduos a partir dos Estados B ou C. Conforme recomendado por Sonnenberg *et al.* (58), quando necessário, utilizamos a seguinte fórmula para transformar a taxa de mortalidade em probabilidade e calcular a probabilidade de transição para um intervalo de tempo diferente, onde p é a probabilidade, r é a taxa e t é o tempo:

$$p = 1 - e^{-rt}$$

$$r = - [\ln(1 - p)] / t$$

7.2.4 Custos

Para as análises de custos, consideramos a perspectiva do SUS como pagador. Os valores reembolsados por itens de custo são padronizados em todo o país, com base na tabela de preços do SUS. Os valores monetários da tabela de preços do SUS foram obtidos em reais (R\$) e, posteriormente, convertidos para dólares internacionais (Int\$), considerando a paridade do poder de compra (PPC) (fator de conversão 2,36). Esse método de extração de informações dos bancos de dados do SUS já foi descrito anteriormente (67). Na Tabela 3 estão descritos os custos médios dos procedimentos cardiovasculares e internações no SUS. Usamos o dólar internacional por ser uma moeda hipotética, criada pelo projeto CHOICE da OMS para estudos de análise econômica; permite a comparabilidade de custos em saúde e a generalização de resultados de estudos econômicos de um país para outro, considerando uma referência comum (68).

Tabela 3 - Custos médio de procedimentos cardiovasculares e internações no SUS no período de 2013 a 2019

	SUS brasileiro (custo médio em Int\$)
Atendimento ambulatorial (custo anual)	
DM2 sem complicações (estado A)	2.018,00
DM2 com ICC (estado B)	7.458,00
DM2 com SCA ou AVC (Estado C)	5.536,00
Hemodiálise (custo anual)	9.113,00
Procedimentos normalmente realizados (por 1 procedimento)	
ICP	6.328,00
CRVM	12.655,00
Internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (por dia)*	555,00
Cuidados a pacientes internados por condição tratada (por 1 hospitalização)	
ICC*	1.252,00
DM2*	497,00
Parada cardíaca *	2.000,00
Angina Instável*	1.112,00
IAM*	1.778,00
AVC isquêmico*	3.321,00
AVC hemorrágico**	7.043,00

* Custo da internação (inclui exames laboratoriais e de imagem e custo dos leitos durante o tempo médio de internação), não incluindo os custos dos procedimentos;

** Inclui os custos com procedimentos e internações. Dados para o Brasil obtidos do DATASUS (SIH/SUS e SIGTAP), sistema de processamento de dados do Ministério da Saúde do Brasil.

Usamos os custos de reembolso para procedimentos, internações em UTI e internação para estimar o custo médio anual relacionado a eventos clínicos relevantes, incluindo hemodiálise e suas incidências relativas em pacientes-ano observados nas coortes B-CaRe:QCO e BDS. Os custos médios anuais relacionados aos eventos clínicos relevantes foram os seguintes: Estado A (assintomático) = Int\$ 1.083,00; Estado B (insuficiência cardíaca) = Int\$ 1.278,00; Estado (doença arterial coronariana ou acidente vascular cerebral) = Int\$ 2.059,00; Estado D (morto) = Int\$ 0,00.

Int\$: dólares internacionais; DM2: diabetes tipo 2; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; SCA: síndrome coronariana aguda (angina instável, infarto do miocárdio); AVC: acidente vascular cerebral; ICP: intervenção coronária percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Fonte: Autoria própria (2023).

Como o SUS não inclui PIO, iSGLT2 (exceto dapagliflozina) ou arGLP-1 na RENAME de 2022, estimamos o custo composto pelos gastos do SUS e pelos gastos do paciente, utilizando o orçamento próprio, na aquisição de medicamentos (OPS). O OPS foi obtido com base no preço médio de duas a quatro grandes redes de farmácias e ajustado por cada participação no mercado de medicamentos. O custo anual composto (SUS + OPS) das terapias medicamentosas antidiabéticas foi estimado em R\$ 1.692,89 (Int\$ 716,72). Depois disso, calculamos o custo incremental da PIO, iSGLT2 e arGLP-1 com base no preço médio anual da farmácia (APÊNDICE B). Utilizamos o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), divulgado periodicamente pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), para ajustar os valores reportados aos preços atuais.

Os desfechos econômicos incluídos na análise envolveram custos diretos médicos, que corresponde aos custos de medicamentos, exames, internações, procedimentos e acompanhamento. O custo direto em saúde para cada estado, exceto óbito, foi estimado para cada ano ao longo do horizonte de tempo do estudo, com uma taxa de desconto anual de 3,5% para custos e desfechos.

7.2.5 Razão de custo-efetividade incremental

A RCEI foi calculada obtendo a diferença no custo total entre as duas sequências de tratamento, dividida pela diferença em sua eficácia total (medida em DALYs evitados). Conforme as diretrizes de custo-efetividade da OMS, são consideradas custo-efetivas as tecnologias cujas RCEIs sejam inferiores a três vezes o PIB *per capita* do país (56). Neste estudo, definimos o limite máximo de disposição a pagar (mWTPT - *maximum willingness to pay threshold* em inglês) no valor de Int\$ 8.900 por DALY evitado, o que corresponde a um PIB *per capita* brasileiro. Os resultados foram expressos em DALYs evitados por dólar gasto, considerando a duração média de sobrevivência.

7.2.6 Análises de sensibilidade

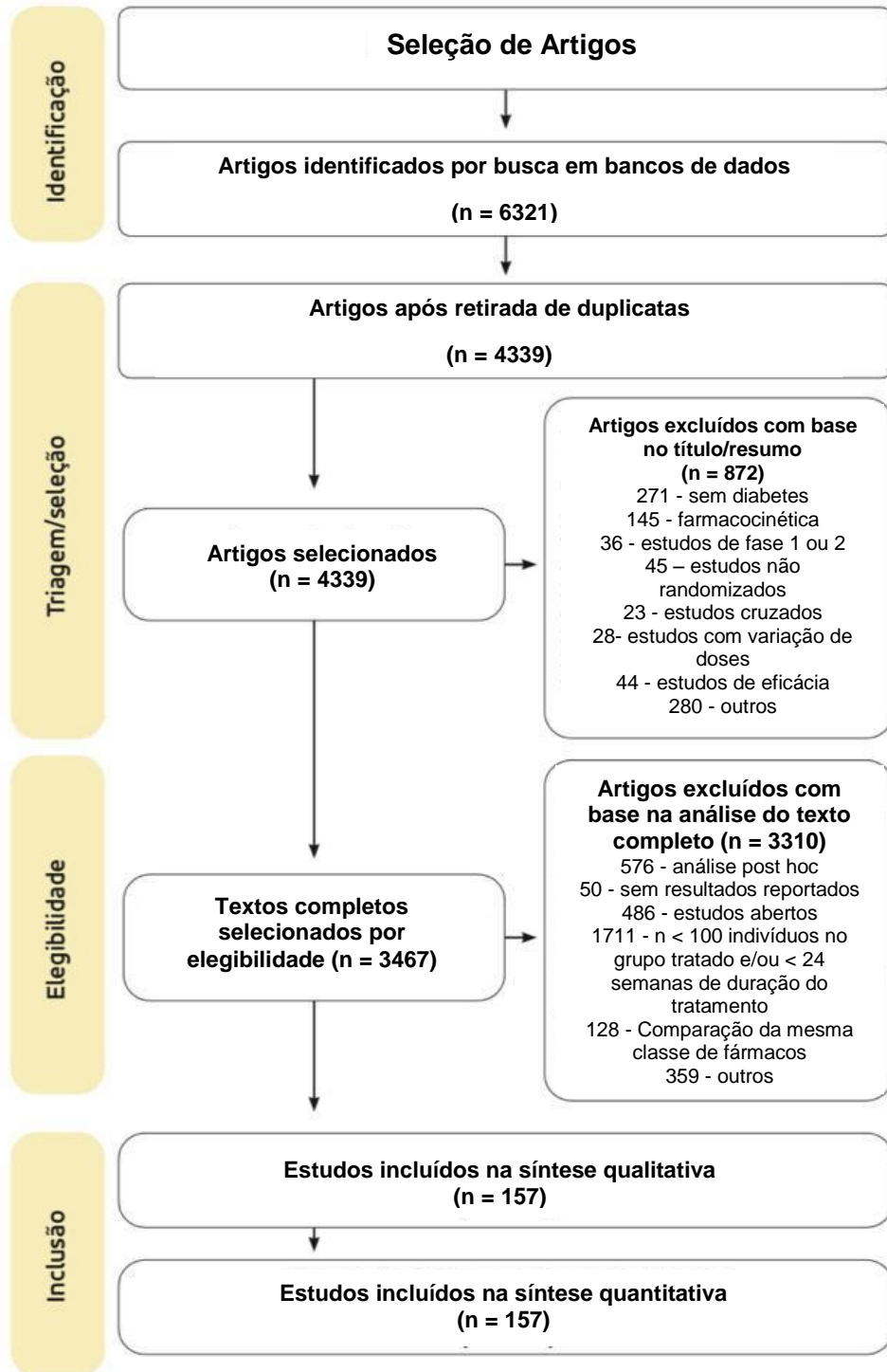
Para o modelo DIM/RD, realizamos análises de sensibilidade probabilísticas para avaliar a robustez dos resultados, utilizando os parâmetros de incerteza de $\pm 10\%$ do preço de cada medicamento, $\pm 5\%$ da eficácia da TPO e $\pm 5\%$ de taxa de desconto por DALYs evitados. Na primeira análise, modelamos uma coorte de pacientes diabéticos em prevenção primária de DCVs, usando as probabilidades de transição, ou seja, o modelo considera todos os indivíduos que saem do Estado A. Na segunda análise, utilizamos pacientes diabéticos em prevenção secundária, ou seja, que saem do Estado C.

8 RESULTADOS

8.1 Revisão sistemática e metanálise em rede

Até abril de 2021, a busca eletrônica nas plataformas mencionadas rendeu 3.467 referências, após a eliminação de duplicatas e inadequadas com base nas informações do título e resumo. De acordo com os critérios de inclusão predeterminados, selecionamos um total de 157 ECRs para síntese qualitativa e metanálise em rede. O fluxograma do processo seletivo dos ECRs na revisão sistemática está ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Diagrama de fluxo para o processo de seleção de ensaios clínicos randomizados para a revisão sistemática



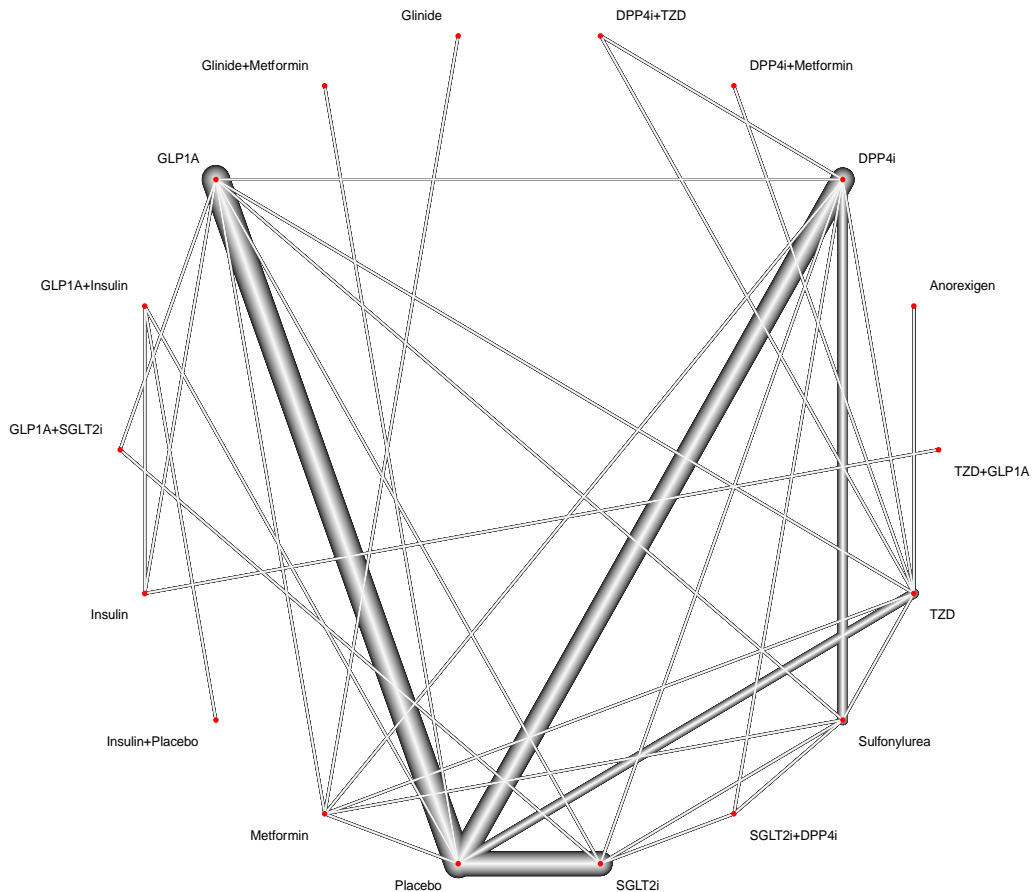
Fonte: Autoria própria (2023).

Os 157 ECRs forneceram dados de 267.508 pacientes em 176 braços ativos, com seguimento médio de 1,46 anos, gerando uma amostra de 684.389 pacientes-ano. Os pacientes incluídos neste estudo tinham idade média de $58,2 \pm 9,4$ anos; 44,3% eram mulheres, 73,8% eram brancos, tempo médio do diagnóstico de DM foi de $8,0 \pm 6,0$ anos, e HbA1c média $8,17 \pm 0,94\%$. As características basais dos indivíduos incluídos no estudo são descritas no APÊNDICE C.

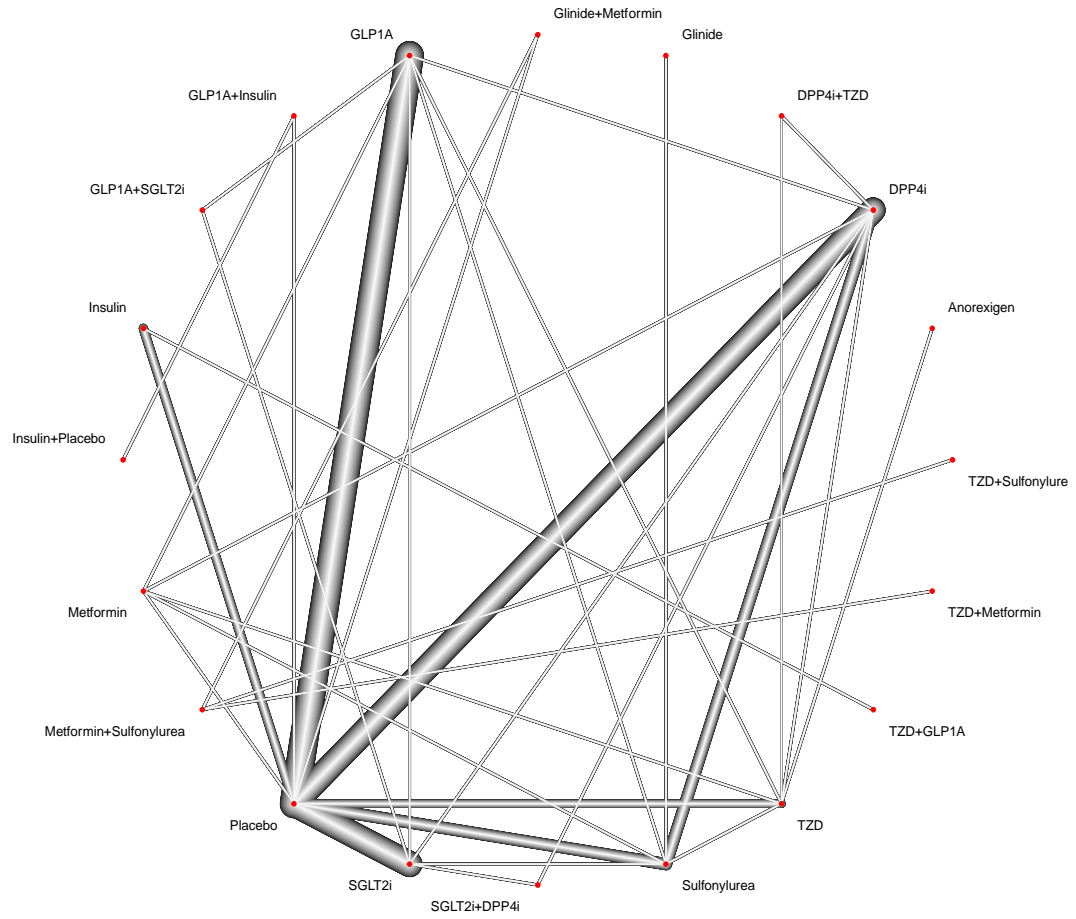
Na Figura 5 estão demonstradas as redes de comparações elegíveis entre as classes de medicamentos antidiabéticos para os resultados de MACE não fatal, mortes por todas as causas e HIC.

Figura 5 - Metanálise em rede de comparações das classes de medicamentos antidiabéticos para a) MACE não fatal, b) mortes por todas as causas e c) hospitalização por ICC

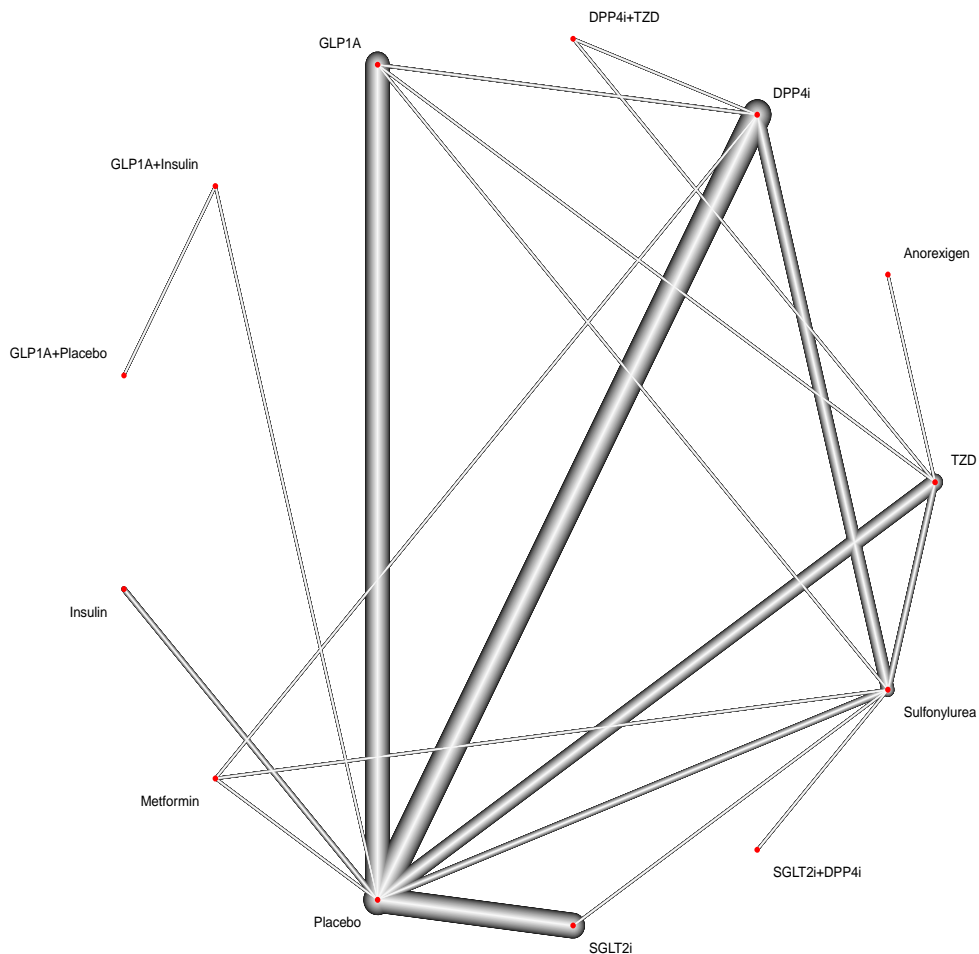
a) MACE não fatal



b) Morte por todas as causas



c) Hospitalização por ICC



A metanálise em rede apresenta conexões nítidas entre placebo versus arGLP-1, placebo versus iSGLT2, placebo versus iDPP-4 e placebo versus TZD (pioglitazona). Os nós para Sulfonilureia, TZD, iDPP-4, arGLP-1, iSGLT2 também estão fortemente conectados com a maioria dos braços de tratamento, no entanto, é possível observar uma conexão ruim entre as combinações de drogas (iSGLT2+arGLP-1, arGLP-1+Insulina, iSGLT2+iDPP-4, arGLP-1+TZD, etc) e outros braços de tratamento. Ao usar a metanálise de rede de componentes aditivos, é possível contabilizar tratamentos únicos e combinações, mas as combinações podem ser mais propensas a depender do efeito de comparações indiretas se comparadas a comparações de tratamento único; GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; DPP4i: inibidores da dipeptidil peptidase 4; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; TZD: tiazolidinediona; Sulfonilurea: sulfonilureia; Metformin: metformina; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; ICC: insuficiência cardíaca congestiva

Fonte: Autoria própria (2023).

Todos os estudos apresentaram baixo risco de obliquidade, conforme avaliado pela ferramenta *Cochrane Collaboration* (69) (Tabela 4), e foram considerados de alta qualidade pelo sistema GRADE (70).

Tabela 4 - Análise de risco de viés

AWARD-3	+	+	+	+	+	+	ELIXA	+	+	+	+	?	+	+
AWARD-5	+	+	+	+	+	+	EMPA-REG	+	+	+	+	+	+	+
AWARD-9	+	+	+	+	+	+	EXAMINE	?	?	+	+	?	+	+
AWARD-10	+	+	+	?	+	+	EXSCEL	+	?	+	+	?	+	+
Ahmann (2015)	?	?	+	+	+	+	FREEDOM-1	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta (2010)	+	+	+	+	+	+	Ferdinand (2014)	+	+	+	+	+	+	+
Arjona (2013)	+	+	+	+	+	+	Ferrannini (2009)	?	?	+	+	+	+	+
Aroda (2016)	?	?	+	+	+	+	Filozof (2010)	?	?	+	+	+	+	+
Bailey (2013)	+	+	+	+	+	+	Foley (2009)	?	?	+	?	+	+	+
Bailey (2015)	+	+	+	+	+	+	Frias (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Barnett (2013)	+	+	+	+	+	+	Gallwitz (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Barnett (2014)	+	+	+	+	+	+	Gantz (2017)	+	?	+	+	?	+	+
Bode (2015)	+	+	+	+	+	+	Gerich (2005)	?	?	+	?	+	+	+
Bolli (2007)	?	?	+	+	+	+	GetGoal	?	?	+	+	+	+	+
Bolli (2009)	+	+	+	+	?	+	GetGoal-L	+	+	+	+	+	+	+
Bosi (2007)	+	+	+	+	+	+	GetGoal-L-Asia	+	+	+	+	+	+	+
Bosi (2011)	+	+	+	+	+	+	GetGoal-M-Asia	+	+	+	+	?	+	+
Buse (2011)	+	+	+	+	+	+	GetGoal-O	+	+	+	+	+	+	+
CANVAS	+	+	+	+	+	+	GetGoal-S	?	+	+	?	?	+	+
CARMELINA	+	+	+	?	+	+	Giles (2008)	?	?	+	+	+	+	+
CAROLINA	+	?	+	+	+	+	Giles (2010)	?	?	+	+	+	+	+
Cannon (2020)	+	+	+	+	+	+	Goke (2008)	?	?	+	+	?	+	+
Cefalu (2015)	?	?	+	+	+	+	Goke (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Chacra (2011)	+	+	+	+	+	+	Goldstein (2000)	?	?	+	?	+	+	+
Charbonnel (2005)	+	+	+	+	+	+	HARMONY	+	+	+	+	+	+	+
Chen (2018)	+	+	+	+	+	+	HARMONY-1	+	+	+	+	+	+	+
DECLARE	+	+	+	+	+	+	HARMONY-3	?	+	+	+	+	+	+
DUAL IV	+	+	+	+	+	+	HARMONY-5	+	+	+	+	+	+	+
DURATION-2	+	+	+	+	+	+	HARMONY-8	+	+	+	+	+	+	+
DURATION-4	+	+	+	+	+	+	Haering (2015)	+	+	+	+	?	+	+
DURATION-7	+	+	+	+	+	+	Halvorsen (2019)	+	+	+	+	+	+	+
DURATION-8	+	+	+	+	+	+	Handelsman (2017)	+	+	+	+	+	+	+
DeFronzo (2009)	+	+	+	+	+	+	Henry (2013)	?	+	+	+	+	+	+
DeFronzo (2012)	?	?	+	?	+	+	Hollander (2011)	+	+	+	+	+	+	+
DeFronzo (2015)	+	+	+	?	+	+	Hollander (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Del Prato (2014)	?	?	+	+	+	+	Hong (2013)	+	?	+	?	?	+	+
Del Prato (2015)	+	+	+	+	+	+	Horton (2000)	+	+	+	+	+	+	+
Derumeaux (2012)	+	+	+	+	+	+	IDegLira	+	+	+	+	+	+	+
Dormandy (2005)	+	+	+	+	+	+	Jabbour (2014)	?	?	+	?	+	+	+

Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
----------------------------	------------------------	--	--------------------------------	-------------------------	---------------------	------------

Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
----------------------------	------------------------	--	--------------------------------	-------------------------	---------------------	------------

Key

- +
-
- ?

Low risk of bias
High risk of bias
Unclear risk of bias

Jain (2006)	?	+	+	?	+	+	+
Kawanon (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Kohan (2014)	?	+	+	+	+	+	+
Kooy (2009)	+	+	+	+	+	+	+
Kothry (2012)	?	?	+	?	+	+	+
Kovaca (2015)	+	+	+	+	+	+	+
LEAD-3 Mono	+	+	+	+	+	+	+
LEADER	?	+	+	?	+	+	+
LIRA-RENAL	+	+	+	+	+	+	+
LIRA-SWITCH	+	+	+	?	?	+	+
Laakso (2015)	?	+	+	?	+	+	+
Lavalle-Gonzalez (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Ledesma (2019)	?	?	+	?	+	+	+
Letter (2014)	+	+	+	?	+	+	+
Letter (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Lewin (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Marbury (1999)	?	?	+	?	+	+	+
Marre (2002)	+	+	+	?	+	+	+
Mathieu (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Mathai (2016)	?	?	+	?	+	+	+
Matthews (2010)	?	?	+	+	+	+	+
Matthews (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Mazzone (2006)	?	?	+	+	+	+	+
Makin (2011)	+	+	+	+	+	+	+
Moses (2015)	?	+	+	+	+	+	+
Muller-Wieland (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Nauck (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Nissen (2008)	+	+	+	+	+	+	+
Olansky (2011)	?	?	+	+	+	+	+
PIONEER-3	+	+	+	+	+	+	+
PIONEER-5	+	+	+	+	+	+	+
PIONEER-6	?	?	+	?	+	+	+
PIONEER-8	+	+	+	+	+	+	+
Perez (2010)	?	?	+	?	+	+	+
Perez-Monteverde (2011)	?	?	+	?	+	+	+
Perkovic (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Pflutzer (2011)	?	?	+	?	+	+	+
Pinget (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Pollock (2019)	+	+	+	?	+	+	+
Pratley (2012)	+	+	+	?	+	+	+
Pratley (2018)	+	+	+	+	+	+	+
REWIND	+	+	+	?	+	+	+
Ridderstrale (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Roden (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Rosenstock (2012)	?	?	+	?	+	+	+
Rosenstock (2013)	?	?	+	+	+	+	+
Rosenstock (2014)	+	+	+	+	+	+	+
Rosenstock (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Rosenstock (2019)	+	+	+	+	+	+	+
SAVOR-TIM 53	+	+	+	?	+	+	+
SCALE	+	+	+	+	+	+	+
SUSTAIN-1	+	+	+	+	+	+	+
SUSTAIN-2	+	+	+	+	+	+	+
SUSTAIN-6	?	+	+	?	+	+	+
SUSTAIN-8	+	+	+	+	+	+	+
Scherbaum (2008)	+	+	+	+	+	+	+
Schertthauer (2004)	+	+	+	?	+	+	+
Schertthauer (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Schertthauer (2015)	+	?	+	?	?	+	+
Schweizer (2007)	?	?	+	?	+	+	+
Schweizer (2009)	?	+	+	+	+	+	+
Scott	+	+	+	+	+	+	+
Seck (2010)	+	+	+	+	+	+	+
Seino (2010)	+	+	+	+	+	+	+
Seino (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Stenlof (2013)	?	?	+	?	+	+	+
Strain (2013)	?	?	+	?	+	+	+
Strojek (2014)	+	+	+	+	+	+	+
TECOS	+	+	+	+	+	+	+
Tolman (2009)	+	+	+	+	+	+	+
UKPDS 33	+	+	+	-	+	+	+
Wainstein (2011)	?	?	+	+	+	+	+
Wang (2017)	+	+	+	?	+	+	+
Watada (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Wilding (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Wilding (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Yale (2014)	?	+	+	+	+	+	+
Yang (2015)	?	?	+	?	+	+	+
Yang (2018)	+	+	+	+	+	+	+

Random sequence generation

Allocation concealment

Blinding of participants and personnel

Blinding of outcome assessment

Incomplete outcome data

Selective reporting

Other bias

Random sequence generation

Allocation concealment

Blinding of participants and personnel

Blinding of outcome assessment

Incomplete outcome data

Selective reporting

Other bias

Key

⊕ Low risk of bias

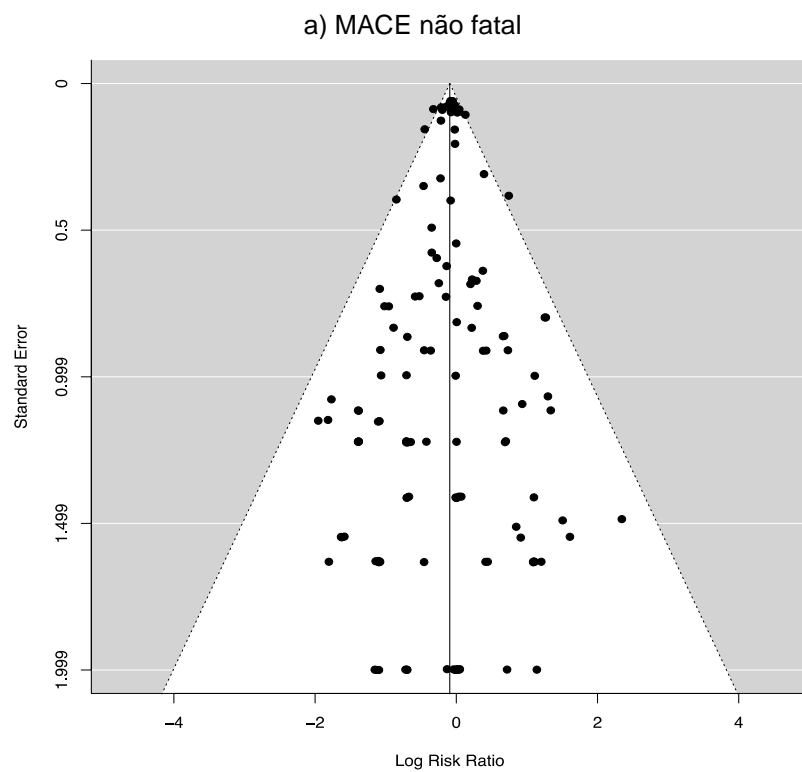
⊖ High risk of bias

⊛ Unclear risk of bias

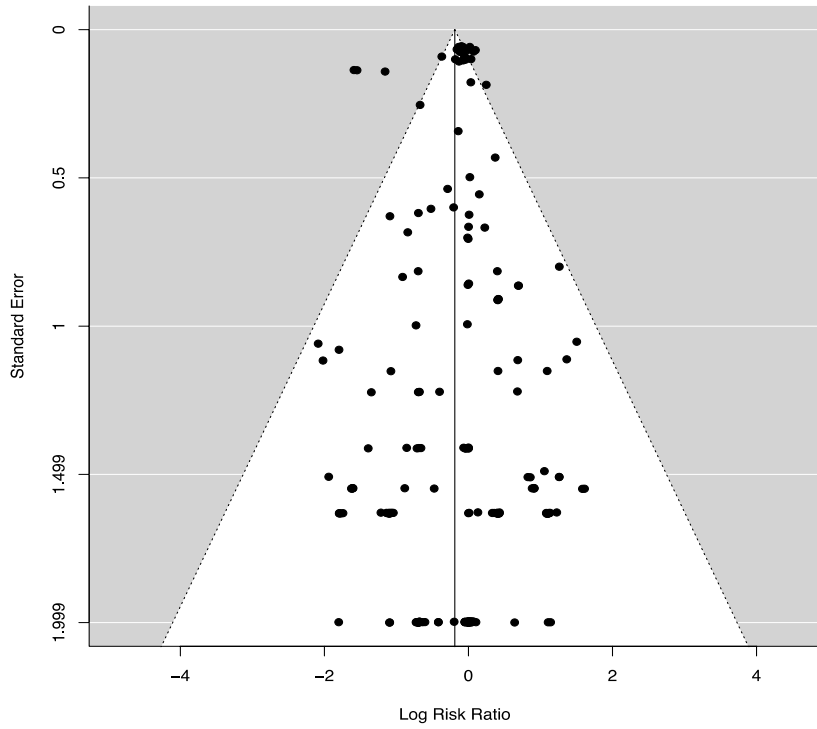
Fonte: Autoria própria (2033).

Além disso, nenhuma tendência importante foi observada para superestimar ou subestimar os efeitos do tratamento nos resultados. Isto está explicitado quando analisamos os gráficos de funil descritos na Figura 6 e os testes de Egger na Tabela 5 para estudos menores, respectivamente.

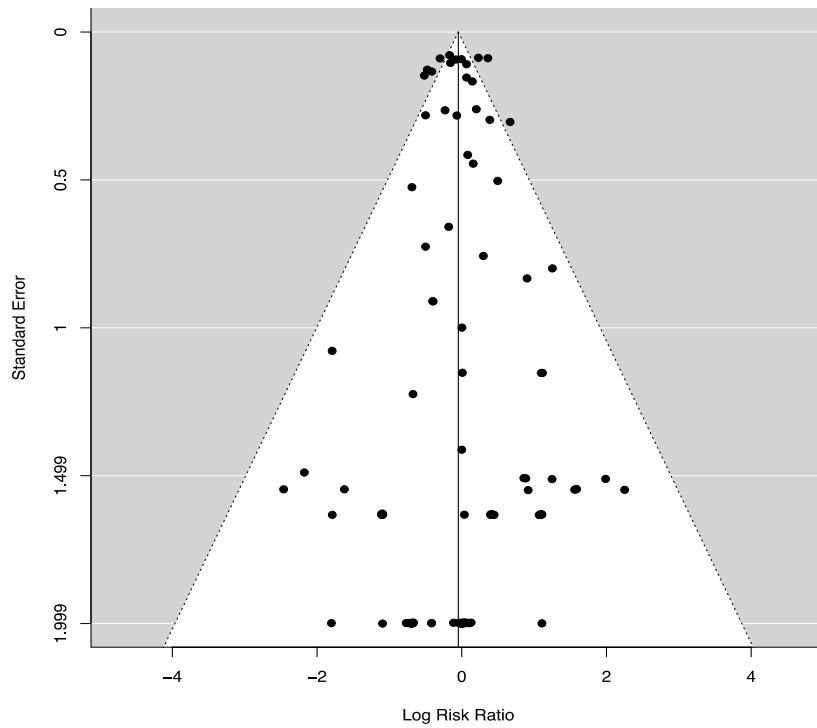
Figura 6 - Avaliação do viés da publicação em gráficos de funil para a) MACE não fatal, b) mortes por todas as causas e c) hospitalização por ICC



b) Mortes por todas as causas



c) Hospitalização por ICC



MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; ICC: insuficiência cardíaca congestiva
Fonte: Autoria própria (2023).

Tabela 5 - Testes de regressão de Egger para detecção de assimetria no gráfico de funil

	t	z	p-value
MACE não fatal			
regressão ponderada com dispersão multiplicativa	-1.3890		0.1668
modelo de meta-regressão de efeitos mistos		-1.1414	0.2537
Morte por todas as causas			
regressão ponderada com dispersão multiplicativa	-0.7712		0.4414
modelo de meta-regressão de efeitos mistos		0.4914	0.6231
Hospitalização devido ICC			
regressão ponderada com dispersão multiplicativa	0.1854		0.8532
modelo de meta-regressão de efeitos mistos		0.2333	0.8155

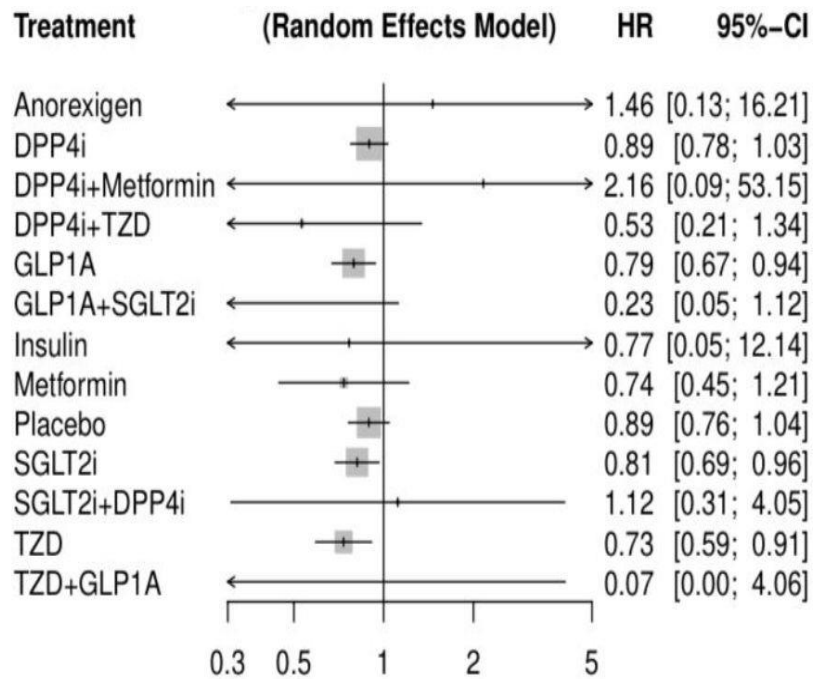
Fonte: Autoria própria (2023).

8.1.1 Análise de eficácia dos medicamentos antidiabéticos

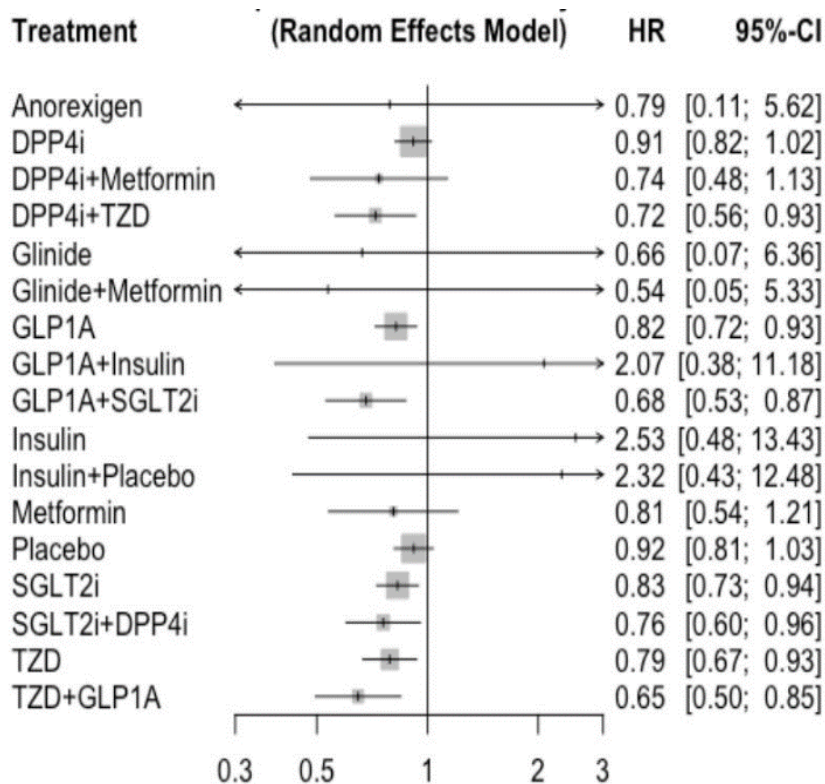
O MACE não fatal foi calculado subtraindo o número de casos com MACE 3-p incidente pelo número de mortes cardiovasculares durante o acompanhamento. Para tanto, 105 ECRs com 118 braços ativos foram selecionados para este desfecho, resultando em 52 exclusões (34 ERCs porque o MACE não atendeu aos critérios de desfechos predeterminados e 18 ERCs porque não relataram o número de mortes cardiovasculares). Em uma metanálise em rede com modelo de efeitos aleatórios, em comparação à TPO, os iSGLT2, arGLP-1 e PIO reduziram o risco relativo de MACE não fatal com HR de 0,81 (IC 95% 0,69 a 0,96, $p=0,011$), 0,79 (IC 95% 0,67 a 0,94, $p=0,0039$) e 0,73 (IC 95% 0,59 a 0,91, $p=0,0057$), respectivamente. Não foi observada heterogeneidade ($I^2=0\%$, $p=0,984$). As metanálises com e sem efeitos aditivos produziram resultados semelhantes (p para diferença de 0,58), como demonstrado na Figura 7.

Figura 7 - Forest plot comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para a ocorrência de MACE não fatal, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos

a) Metanálise de efeitos não aditivos



b) Metanálise de efeitos aditivos



O grupo de referência foi as sulfonilureias. O número de comparações pareadas foi 118 (105 estudos com > 100 indivíduos por braço), número de tratamentos (n = 14), número de desenhos (n = 37) com 8 componentes ativos. A análise de heterogeneidade/inconsistência mostrou $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0\%$ [0,0%; 0,0%]; $Q = 96,49$ ($p=0,9927$). Entre as TZDs (tiazolidinedionas), apenas a pioglitazona foi incluída.

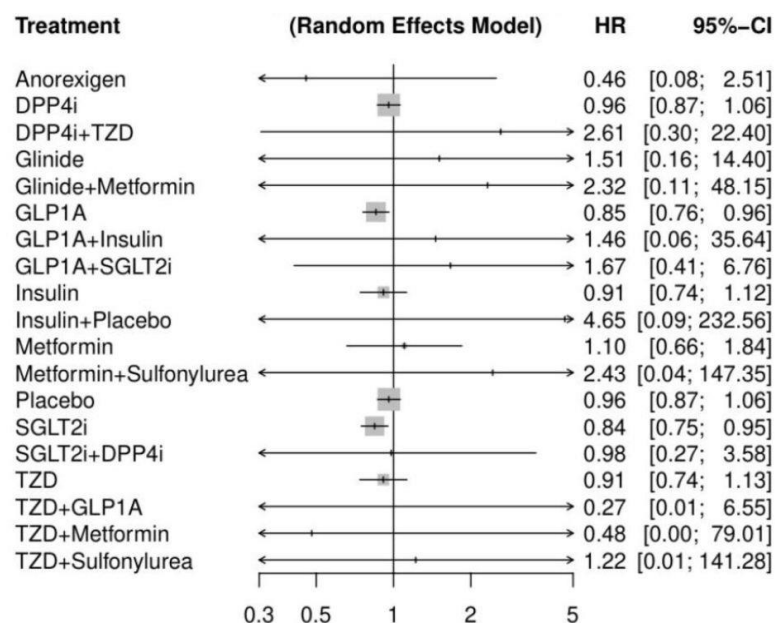
GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; DPP4i: inibidores da dipeptidil peptidase-4; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Glinide: glinida; Metformin: metformina; Sulfonilurea: sulfonilureia.

Fonte: Autoria própria (2023).

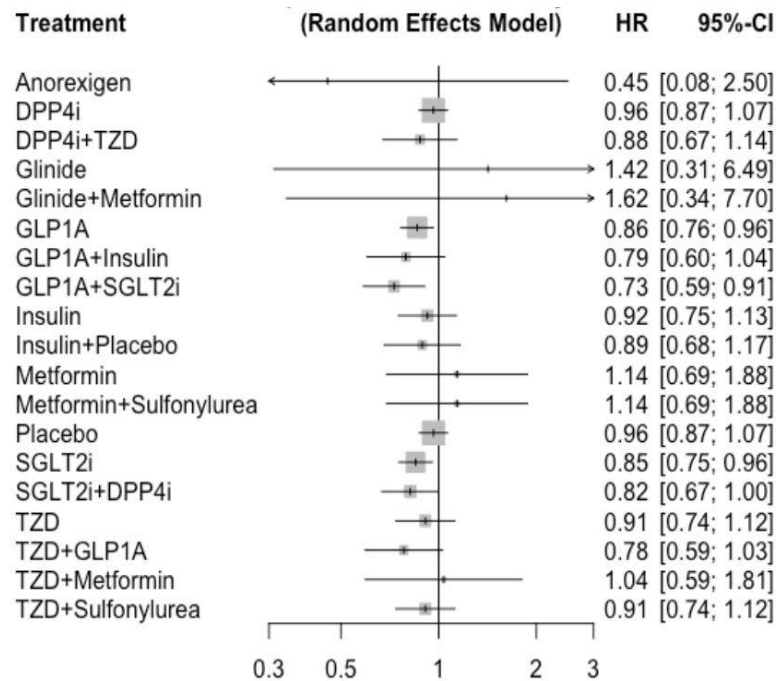
Dados de mortalidade por todas as causas foram relatados em 140 ECRs, com 12.927 eventos. Comparado à TPO, o tratamento com arGLP-1 e iSGLT2 reduziu o risco relativo de morte por todas as causas com HR de 0,85 (IC 95% 0,76 a 0,96, $p=0,0098$) e 0,84 (IC 95% 0,75 a 0,95, $p=0,0069$) respectivamente, sem heterogeneidade ($I^2=0\%$, $p=0,9987$). PIO foi associada com HR de 0,91 (IC 95% 0,74 a 1,13, $p=0,37$) para todas as causas de morte. A metanálise com e sem efeitos aditivos mostrou efeitos semelhantes (p para diferença 0,88), como explicitados na Figura 8.

Figura 8 - Forest plot comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para a ocorrência de morte por todas as causas, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos

a) Metanálise de efeitos não aditivos



b) Metanálise de efeitos aditivos



O grupo de referência foi as sulfonilureias. O número de comparações pareadas foi 140 (127 estudos com > 100 indivíduos por braço), número de tratamentos (n = 20), número de desenhos (n = 35) com 9 componentes ativos. A análise de heterogeneidade/inconsistência mostrou $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0\%$ [0,0%; 0,0%]; $Q = 82,37$ ($p=0,9970$). Entre as TZDs (tiazolidinedionas), apenas a pioglitazona foi incluída.

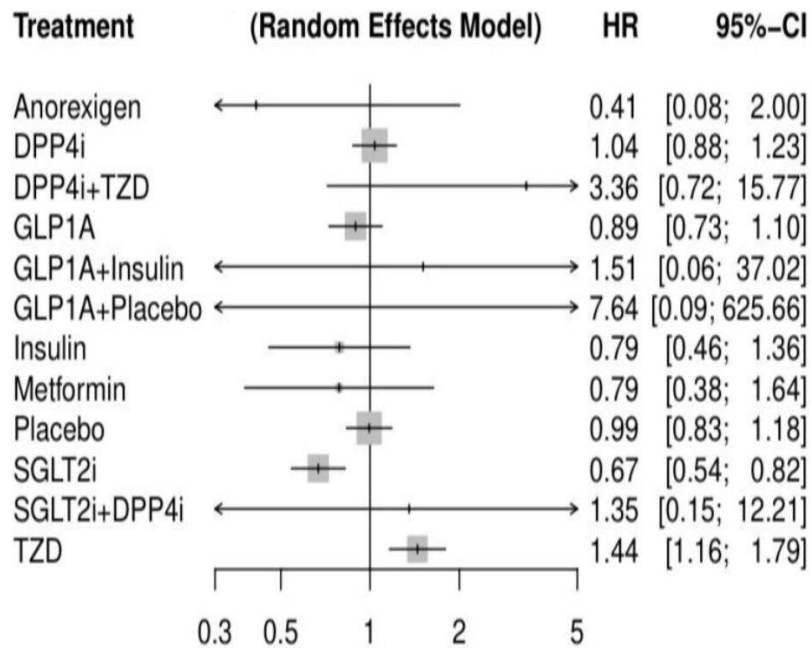
GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; DPP4i: inibidores da dipeptidil peptidase-4; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Glinide: glinida; Metformin: metformina; Sulfonylurea: sulfonilureia.

Fonte: Autoria própria (2023).

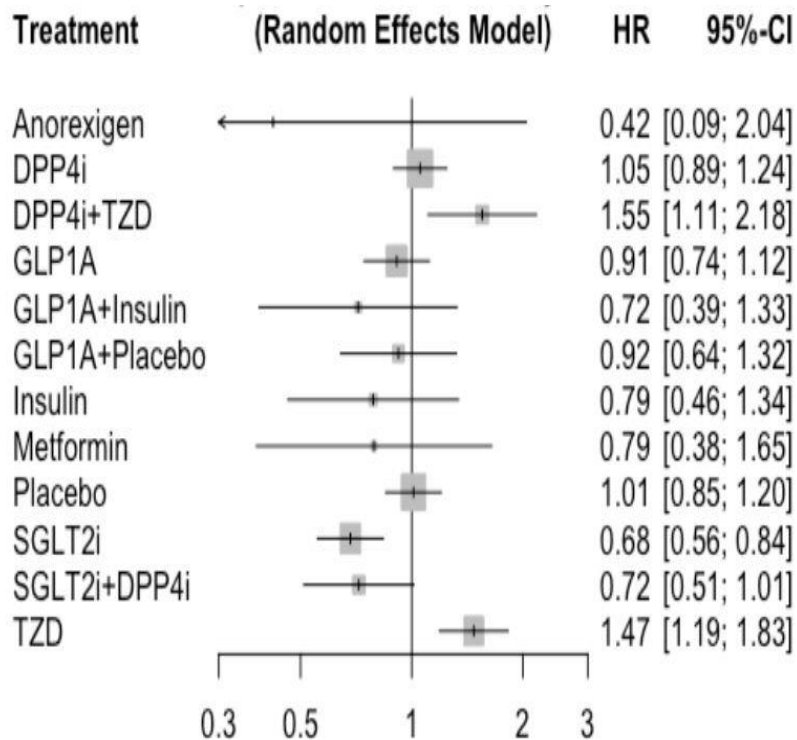
O risco relativo de HIC foi reduzido apenas em pacientes diabéticos tratados com iSGLT2 (HR 0,67, IC 95% 0,54 a 0,82; $p = 0,0003$) em comparação à TPO. O tratamento com PIO levou ao maior risco de HIC (HR 1,44, IC 95% 1,16 a 1,79, $p=0,0004$), sem heterogeneidade ($I^2=0\%$, $p=0,84$). As metanálises com e sem efeitos aditivos também apresentaram resultados semelhantes (p para diferença 0,84), como demonstrado na Figura 9.

Figura 9 - *Forest plot* comparando as classes de medicamentos antidiabéticos para hospitalização por ICC, em uma metanálise em rede com um modelo de efeitos aleatórios a) não aditivos e b) aditivos

a) Metanálise de efeitos não aditivos



b) Metanálise de efeitos aditivos



O grupo de referência foi as sulfonilureia. O número de comparações pareadas foi 65 (55 estudos com > 100 indivíduos por braço), número de tratamentos (n = 13), número de desenhos (n = 21) com 8 componentes ativos. A análise de heterogeneidade/inconsistência mostrou $\tau^2 = 0$; $\tau = 0$; $I^2 = 0\%$ [0,0%; 0,0%]; $Q = 43,96$ ($p=0,8072$). Entre as TZDs (tiazolidinedionas), apenas a pioglitazona foi incluída.

GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; DPP4i: inibidores da dipeptidil peptidase-4; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Glinide: glinida; Metformin: metformina; Sulfonilurea: sulfonilureia.

Fonte: Autoria própria (2023).

8.1.2 Análise de sensibilidade da metanálise em rede

Na primeira análise de sensibilidade incluímos apenas ECRs com tempo médio de diagnóstico de DM2 <8 anos; e entre tais ECRs o tempo médio foi de $4,67 \pm 1,94$ anos. O MACE não fatal ocorreu em $8,18 \pm 7,7$ por 1.000 pacientes-ano (39 braços de tratamento e 34 estudos); as mortes por todas as causas em $6,94 \pm 7,4$ por 1.000 pacientes-ano (53 braços de tratamento e 45 estudos); e HIC em $2,72 \pm 4,2$ por 1.000 pacientes-ano (30 braços de tratamento e 22 estudos), conforme mostrado na Tabela 6. Neste subgrupo de ECRs, não foram observadas diferenças significativas em MACE não fatal, morte por todas as causas e HIC comparando as classes de medicamentos do estudo com a TPO.

Na segunda análise de sensibilidade nos baseamos em ECRs com tempo médio de diagnóstico de DM2 ≥ 8 anos; já nesses ECRs o tempo médio foi de $10,61 \pm 2,9$ anos. MACE não fatal ocorreu em $10,73 \pm 9,9$ por 1.000 pacientes-ano (56 braços de tratamento e 48 estudos); mortes por todas as causas em $10,22 \pm 10,9$ por 1.000 pacientes-ano (62 braços de tratamento e 55 estudos); e HIC em $16,1 \pm 18,5$ por 1.000 pacientes-ano (27 braços de tratamento e 22 estudos), conforme mostrado na Tabela 6. Em comparação com TPO: (i) a incidência de MACE não fatal foi reduzida por iSGLT2, arGLP-1 e PIO [respectivamente com HR de 0,78 (IC 95% 0,66 a 0,94, $p=0,0011$), 0,76 (IC 95% 0,64 a 0,93, $p<0,0001$) e 0,70 (IC 95% 0,54 a 0,89, $p<0,0001$)]; (ii) a incidência de morte por todas as causas foi reduzida por iSGLT2 e arGLP-1 [respectivamente com HR de 0,84 (IC 95% 0,75 a 0,96, $p<0,0001$) e 0,83 (IC 95% 0,74 a 0,94, $p<0,0001$)] e (iii) a incidência de HIC foi reduzido apenas pelo iSGLT2 [HR 0,65 (IC 95% 0,52 a 0,81; $p<0,0001$)] e aumentada pela PIO em comparação com o placebo. Vale ressaltar que a magnitude do efeito da PIO nesse subgrupo de ECRs foi consistentemente maior para a incidência de IC, com HR de

1,892 (IC95% 1,03-3,48, $p=0,0402$, $I^2=0,221$), em comparação com as principais análises.

Comparando as incidências de todos os três desfechos entre os ECRs, com duração de diagnóstico <8 anos versus ≥ 8 anos, diferenças significativas foram observadas apenas para HIC ($2,72 \pm 4,2$ versus $16,1 \pm 18,5$ por 1.000 pacientes-ano, $p=0,002$). Como o número de ECRs relatando a proporção de indivíduos em prevenção primária/secundária foi relativamente pequeno ($n=46$ ECRs), nenhuma outra interação significativa pôde ser discernida com os indivíduos em prevenção primária.

Tabela 6 - Incidência de desfechos cardiovasculares nas análises de sensibilidade da metanálise em rede

	DM2 <8 anos	DM2 >8 anos
Tempo médio de diagnóstico*	4,67 \pm 1,94	10,61 \pm 2,9
MACE não fatal**	8,18 \pm 7,7	10,73 \pm 9,9
Morte por todas as causas**	6,94 \pm 7,4	10,22 \pm 10,9
Hospitalização por ICC**	2,72 \pm 4,2	16,1 \pm 18,5

* anos ** por 1000 pacientes-ano

Fonte: A autoria própria (2023).

8.2 Análise de custo-efetividade

8.2.1 Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) evitados

Usando as probabilidades de transição descritos na Tabela 7, executamos o DIM considerando as transições para os estados demonstrados na Figura 3.

Tabela 7 - Probabilidades de transição de cada estratégia de tratamento

	Probabilidades (Dependendo da idade)
Estado A (assintomático) ao Estado B (insuficiência cardíaca) [< 8 anos / ≥ 8 anos a partir do diagnóstico de DM2]	
Terapia padrão *	0.0027 / 0.0161
Terapia padrão + pioglitazona *	0.0039 / 0.0304
Terapia padrão + iSGLT2 *	0.0018 / 0.0109
Terapia padrão + arGLP-1 *	0.0024 / 0.0151
Estado A (assintomático) ao Estado C (DAC ou AVC)	
Terapia padrão †*	0.0098
Terapia padrão + pioglitazona †*	0.0070
Terapia padrão + iSGLT2 †*	0.0079
Terapia padrão + arGLP-1 †*	0.0077
Estado A (assintomático) ao Estado D (morte)	
Terapia padrão †*	0.0049
Terapia padrão + pioglitazona †*	0.0047
Terapia padrão + iSGLT2 †*	0.0042
Terapia padrão + arGLP-1 †*	0.0041
Estado B (insuficiência cardíaca) to Estado C (DAC ou AVC)	
Terapia padrão ^Ω £	0.1034
Terapia padrão + pioglitazona	(unr)
Terapia padrão + iSGLT2 ^Ω	0.1030
Terapia padrão + arGLP-1 [£]	0.1034
Estado B (insuficiência cardíaca) to Estado D (morte)	
Terapia padrão ^Ω £	0.1400
Terapia padrão + pioglitazona	(unr)
Terapia padrão + iSGLT2 ^Ω	0.1218
Terapia padrão + arGLP-1 [£]	0.1400
Estado C (DAC ou AVC) to Estado B (insuficiência cardíaca)	
Terapia padrão [¥]	0.0558
Terapia padrão + pioglitazona ^{¥*}	0.0804
Terapia padrão + iSGLT2 ^{¥*}	0.0379
Terapia padrão + arGLP-1 ^{¥*}	0.0531
Estado C (DAC ou AVC) to Estado D (morte)	
Terapia padrão [¥]	0.0409
Terapia padrão + pioglitazona ^{¥*}	0.0372
Terapia padrão + iSGLT2 ^{¥*}	<u>0.0352</u>
Terapia padrão + arGLP-1 ^{¥*}	<u>0.0348</u>

Referências: * presente metanálise; † Coorte BDS; ¥ Coorte B-CaRe:QCOR; ^Ω Indivíduos diabéticos da metanálise (71) do EMPEROR-Reduced Trial (72) e DAPA-HF (73); [£] FIGHT Trial (74); unr: uso não recomendado.

Fonte: Autoria própria (2023).

No modelo de prevenção primária, o diabético brasileiro médio que usa a TPO vive por 17.231 DALYs. A adição de PIO foi associada a uma eficácia incremental média de 0,2339 DALYs evitados por paciente quando comparada à TPO. O custo incremental médio anual foi estimado em Int\$ 254,02 (228,62 a 279,42), sendo impulsionado pelo maior custo de aquisição do medicamento (APÊNDICE B). A estimativa da RCEI foi obtida em Int\$ 7.082 (IC 95%: 4.521; 10.770) por DALY evitado. A adição de iSGLT2 ou arGLP-1 tornou a eficácia incremental mais evidente (0,261 e 0,259, respectivamente), porém os custos incrementais anuais desses medicamentos resultaram em RCEIs bem mais altas [Int\$ 12.061 (IC 95%: 7.227; 18.121) e Int\$ 29.119 (95% CI: 23.811; 35.367) por DALY evitado, respectivamente]. Na Tabela 8 é possível observar os resultados das medidas de custo anual e eficácia incrementais e RCEI do uso da pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1, obtidos do modelo econômico, no cenário de prevenção primária.

Tabela 8 - Resultado da análise de custo-efetividade (Int\$/DALY evitado) do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária

	Custo Incremental anual (Int\$)	Eficácia Incremental (DALYs evitados por paciente)	RCEI (Int\$/DALY evitado)
Pioglitazona	Int\$ 254,02	0,2339	Int\$ 7.082
iSGLT2	Int\$ 1.049,78	0,261	Int\$ 12.061
arGLP-1	Int\$ 4.298,05	0,259	Int\$ 29.119

Fonte: Autoria própria (2023).

No modelo de prevenção secundária, o diabético brasileiro médio que usa a TPO vive cerca de 14.231 DALYs. Nestes indivíduos, a eficácia incremental média com o uso da PIO foi de 0,570 DALYs evitados em comparação à TPO, o que levou a uma RCEI de Int\$ 10.878 (IC 95%: 6.556, 15.721) por DALY evitado. A adição de

iSGLT2 ou arGLP-1 ao tratamento elevou a eficácia incremental em 0,638 e 0,632 DALYs evitados, respectivamente, o que foi associado aos valores de RCEI de Int\$ 12.917 (IC 95%: 8.823, 17.017) e Int\$ 19.921 (IC 95%: 15.359, 24.903) por DALY evitado. Estes dados estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultado da análise de custo-efetividade (Int\$/DALY evitado) do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção secundária

	Custo Incremental anual (Int\$)	Eficácia Incremental (DALYs evitados por paciente)	RCEI (Int\$/DALY evitado)
Pioglitazona	Int\$ 254,02	0,570	Int\$ 10.878
iSGLT2	Int\$ 1.049,78	0,638	Int\$ 12.917
arGLP-1	Int\$ 4.298,05	0,632	Int\$ 19.921

Fonte: Autoria própria (2023).

8.2.2 Análise de sensibilidade da análise de custo-efetividade

A diferença de custos e benefícios à saúde entre as três classes de medicamentos em cada simulação foi apresentada em um plano de custo-efetividade e em uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

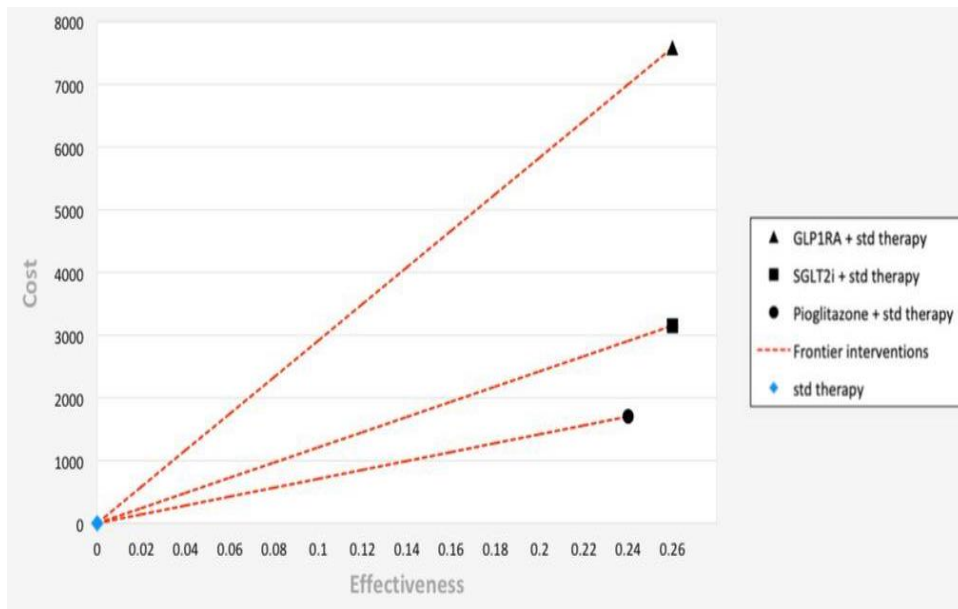
Considerando o cenário de prevenção primária, a análise indicou a PIO como o medicamento menos eficaz para maximizar os DALYs evitados em comparação com as classes iSGLT2 e arGLP-1, porém com custos bem diferentes entre si (APÊNDICE B). Ao alterar a taxa de desconto, a eficácia de cada terapia complementar e os preços dos medicamentos, as análises de sensibilidade no plano de custo-efetividade (Figura 10a) e nos planos sobrepostos (Figura 10b) mostraram a PIO mais próxima ou até mesmo abaixo de qualquer mWTPT.

Figura 10 - Planos de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária

- a) Análise de sensibilidade considerando os preços dos medicamentos, $\pm 5\%$ da eficácia da terapia padrão e $\pm 5\%$ de taxa de desconto para DALYs evitados e custos para cada terapia complementar;



- b) Gráfico de custo-efetividade comparando o custo e a eficácia incrementais do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária

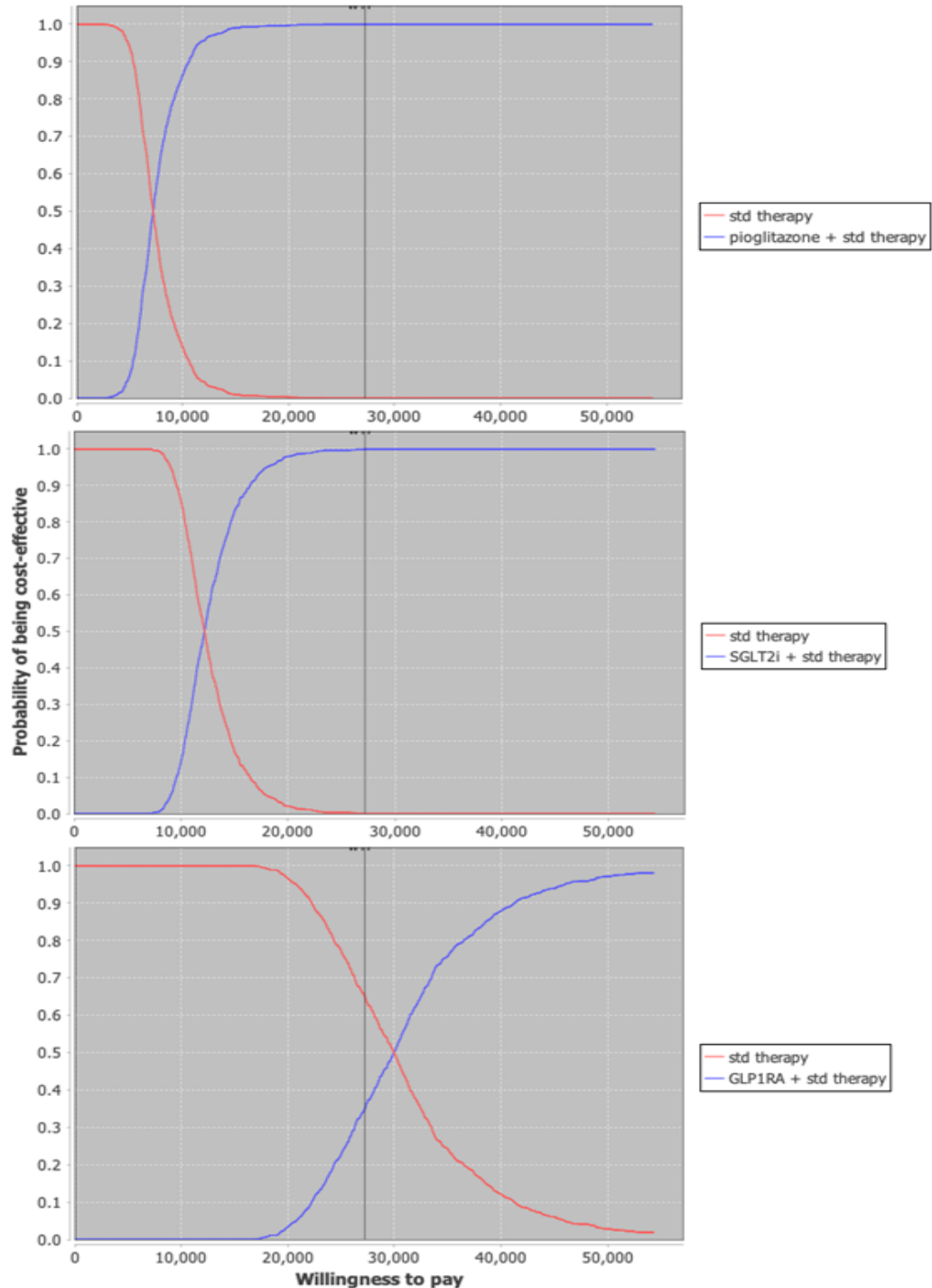


GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Pioglitazone: pioglitazone; std therapy: terapia padrão otimizada (TPO); Frontier interventions: intervenções; Cost: custo; Effectiveness: eficácia

Fonte: Autoria própria (2023).

Pela análise da curva de aceitabilidade na Figura 11 foi possível observar que para um mWTPT de Int\$ 8.900/DALY evitado (PIB *per capita* brasileiro), a PIO se apresenta como a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva na prevenção primária.

Figura 11 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do uso de pioglitazone, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção primária



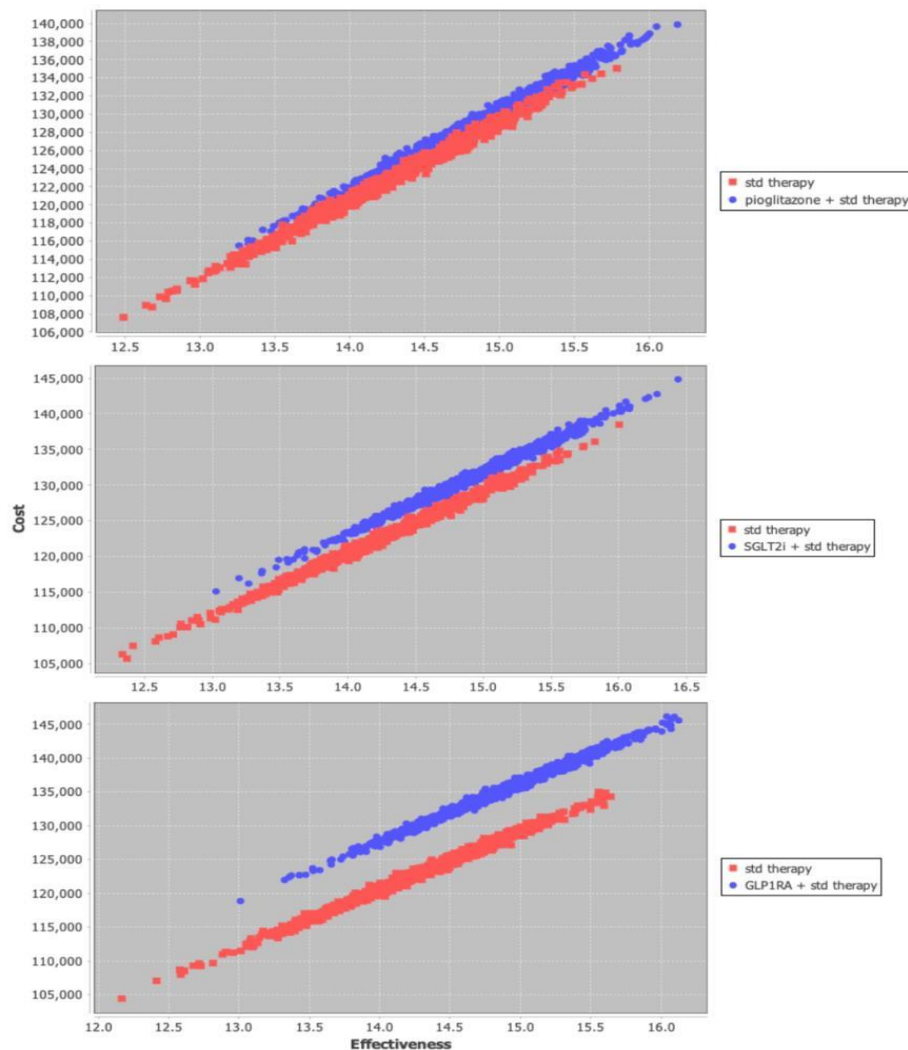
GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Pioglitazone: pioglitazone; std therapy: terapia padrão otimizada (TPO); Frontier interventions: intervenções; Probability of being cost-effective: probabilidade de ser custo-efetivo; Willingness to pay: disposição a pagar.

Fonte: Autoria própria (2023).

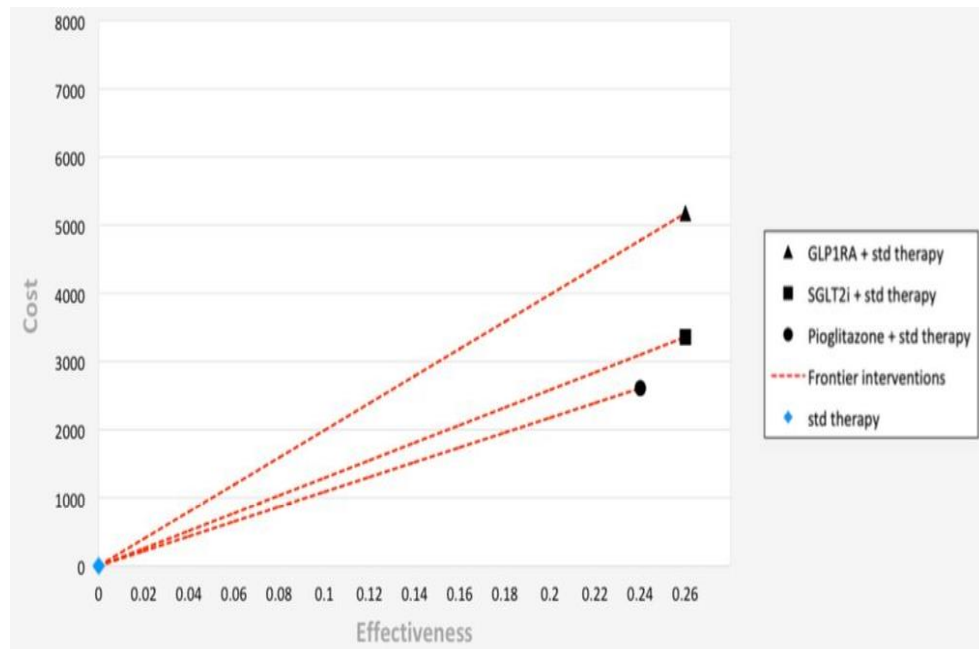
No cenário de prevenção secundária, ao alterar a taxa de desconto, a eficácia de cada terapia complementar e os preços dos medicamentos, as análises de sensibilidade no plano de custo-efetividade (Figura 12a) e nos planos sobrepostos (Figura 12b) mostraram que a PIO continua como o medicamento antidiabético com maior probabilidade de ser custo-efetivo, mas com os iSGLT2 consistentemente mais próximo de atingir o mWTPT.

Figura 12 - Planos de custo-efetividade do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em relação à TPO, no cenário de prevenção secundária

- a) análise de sensibilidade considerando os preços dos medicamentos, $\pm 5\%$ da eficácia da terapia padrão e $\pm 5\%$ de taxa de desconto para DALYs evitados e custos para cada terapia complementar;



b) Gráfico de custo-efetividade comparando o custo e a eficácia incrementais do uso de pioglitazona, iSGLT2 e arGLP-1 em comparação à TPO, no cenário de prevenção secundária

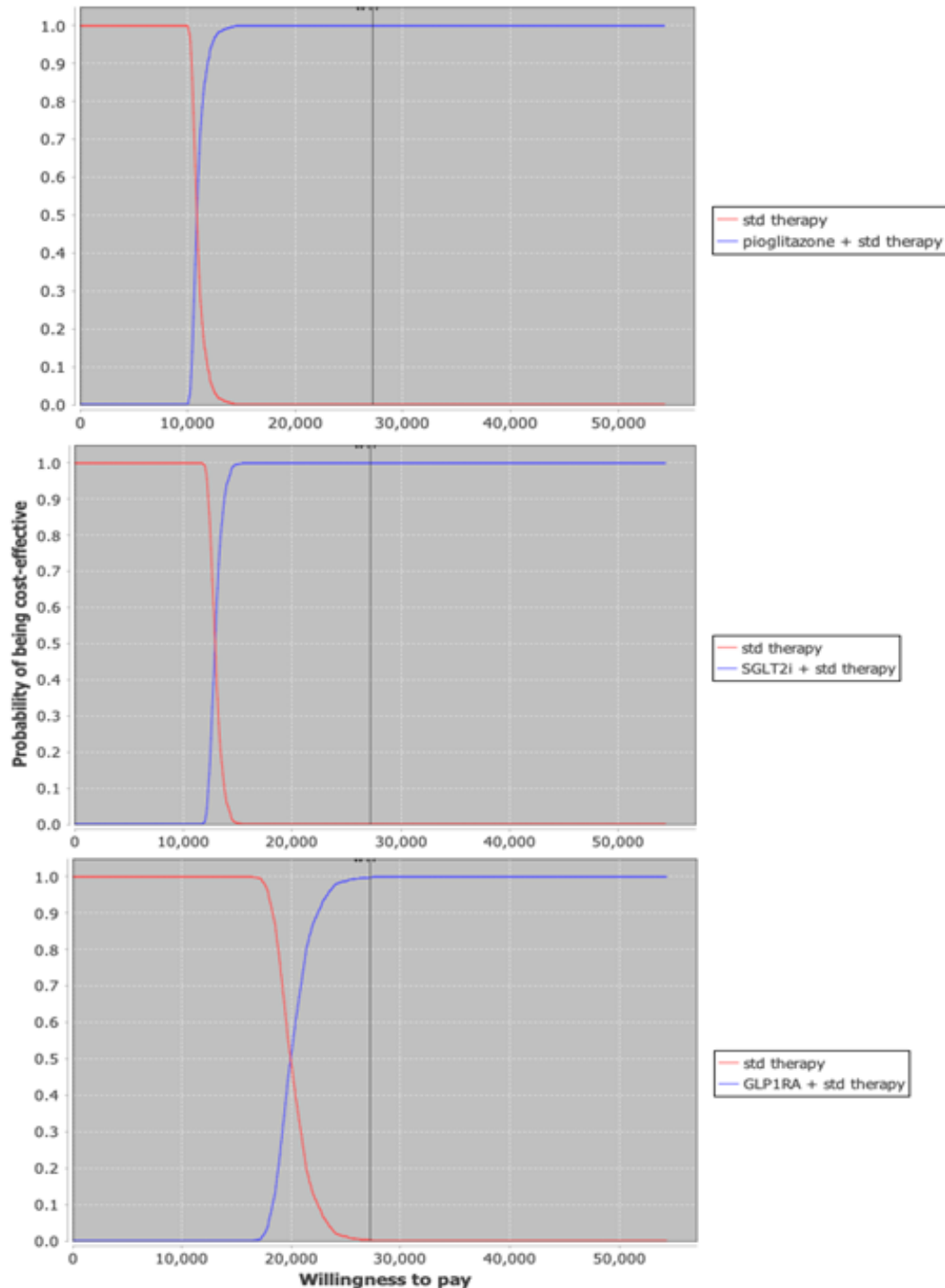


GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Pioglitazone: pioglitazone; std therapy: terapia padrão otimizada (TPO); Frontier interventions: intervenções; Cost: custo; Effectiveness: eficácia

Fonte: Autoria própria (2023).

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade para o cenário de prevenção secundária, também confirma a PIO como a alternativa com maior probabilidade de ser custo-efetiva, como demonstrado na Figura 13.

Figura 13 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade do uso de pioglitazone, iSGLT2 e arGLP-1 em relação à TPO, no cenário de prevenção secundária



GLP1A: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; SGLT2i: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; Pioglitazone: pioglitazone; std therapy: terapia padrão otimizada (TPO); Frontier interventions: intervenções; Probability of being cost-effective: probabilidade de ser custo-efetivo; Willingness to pay: disposição a pagar.

Fonte: Autoria própria (2023).

9 DISCUSSÃO

Neste estudo, confirmamos por meio de uma revisão sistemática quantitativa que a PIO, os iSGLT2i e os arGLP-1 reduziram equivalentemente o risco de MACE não fatal em pacientes portadores de DM2. Também confirmamos que os iSGLT2 e os arGLP-1 reduziram a mortalidade por todas as causas e a PIO aumentou a incidência de hospitalização por ICC. Esses dados foram aplicados numa análise de custo-efetividade por modelagem em RB, considerando todo o ciclo de vida de indivíduos diabéticos, acompanhados em duas grandes coortes de DM2 do mundo real, em um país de renda média. Nosso principal achado foi haver maior probabilidade de aumento de custo-efetividade com PIO seguida de iSGLT2 e arGLP-1, respectivamente. Além disso, descobrimos que tanto os iSGLT2 quanto a PIO tinham uma chance alta de serem custo-efetivos, nos cenários de prevenção primária e secundária, usando os custos estimados de tratamento no Brasil; enquanto os arGLP-1 teriam uma chance moderada de ser custo-efetivo entre indivíduos com DM2 com DCV; mas sem chance de custo-efetividade em indivíduos sem DCV.

O risco de DCV permanece elevado em indivíduos com DM2 mesmo após o controle ideal da PA, níveis de colesterol e hemoglobina glicada. Esse risco residual pode ser mitigado pela seleção de medicamentos cardioprotetores, como PIO, iSGLT2 ou arGLP-1, que têm efeitos aditivos ao controle glicêmico (75). Esta estratégia, no entanto, também deve ser concebida a partir de uma perspectiva de custo-efetividade. Os custos anuais de internação e medicamentos são considerados a maior parcela do custo global decorrente do DM2 (76). Pacientes com DM2 são internados com frequência três vezes maior do que a população geral, e pelo menos um quarto dessas internações são decorrentes de eventos cardiovasculares (77, 78). Em nosso contexto, por exemplo, as estimativas atuais sustentam que o ônus econômico total do DM2 é de US\$ 15,67 bilhões, representando 0,52% do produto interno bruto e até 5,9% dos gastos totais em saúde pública, sendo 44% desses gastos são em custos diretos (76). A acessibilidade aos medicamentos é um desafio crescente para os sistemas de saúde em todo o mundo, sendo particularmente preocupante em países de baixa e média renda o nosso. No Brasil, os gastos com medicamentos representam quase dois quintos do total de gastos em saúde, e são a quarta maior despesa familiar, ficando atrás somente de habitação, alimentação e transporte (79). Assim, é

fundamental desenhar protocolos terapêuticos hierarquizados que possam minimizar a escalada de gastos e, ao mesmo tempo, reduzir o número e a gravidade das complicações de alto custo.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Alguns aspectos deste estudo devem ser considerados com alguma cautela. Essas análises são baseadas nos dados de preços médios de medicamentos no Brasil, o que limita a extrapolação dos achados para outros países de baixa e média renda, uma vez que os preços dos medicamentos podem variar significativamente. As estimativas do tamanho do efeito de cada terapia foram calculadas a partir de ensaios randomizados que podem aumentar a efetividade em longo prazo no mundo real. O limite de custo-efetividade que usamos nesta avaliação (1x PIB *per capita*), embora comumente utilizado, não é consensual e está sujeito a variações ao longo do tempo; seja pela perda de patentes dos medicamentos ou pela mudança na disposição a pagar pelos pagadores. Nesse contexto, uma redução no custo médio dos iSGLT2 e dos arGLP-1 em 71% e 93% respectivamente, os tornariam tão custo-efetivos quanto a PIO, em um cenário de prevenção primária. Para mitigar esta limitação, realizamos uma reanálise dos dados em 04/07/23, com base nos preços dos medicamentos praticados em junho deste ano; não houve mudança na direção dos resultados, por que ocorreu uma queda proporcional nos preços da pioglitazona e dos iSGLT2 (dapagliflozina). Outras quedas significativas de preços são esperadas em menos de 5 anos, pois vários novos iSGLT2 e arGLP-1 estão disponíveis, e as patentes podem expirar em breve (78).

Consistente com outras metanálises, descobrimos que o aumento do risco absoluto de HIC com PIO é superado pela diminuição do risco absoluto de MACE (78, 80). Apesar desse equilíbrio favorável, é fundamental considerar que os protocolos com PIO pressupõem a identificação e a exclusão de pacientes com maior risco de manifestar ICC. Tal efeito pode ser atenuado otimizando as estratégias de dosagem e combinando o tratamento com outros medicamentos (iSGLT2i e diuréticos), que promovem a excreção de sódio (5).

Como não tínhamos dados sobre desfechos renais relevantes ou cirrose hepática, devido à esteato-hepatite, não foi possível estimar o efeito das terapias com iSGLT2, arGLP-1 ou PIO nos custos relacionados a esses desfechos. No entanto, as taxas de incidência de doença renal terminal por nefropatia diabética variaram de 38,4 a 804,0 por 100.000 pessoas-ano, e a cirrose hepática foi encontrada em cerca de 0,2% da população com DM2 (81, 82). Assim, os impactos na custo-efetividade

desses medicamentos, na população de indivíduos com DM2, seriam mais expressivos em coortes com tamanhos maiores e seguimentos mais longos. Finalmente, nosso modelo não levou em consideração os efeitos da mudança do peso corporal à saúde cardiovascular, o que poderia, em longo prazo, reforçar a custo-efetividade do arGLP-1.

11 CONCLUSÃO

Em resumo, neste estudo encontramos que os iSGLT2 e a PIO têm uma chance alta de serem custo-efetivos, nos cenários de prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, enquanto os arGLP-1 têm uma chance moderada de ser custo-efetivo em prevenção secundária; mas sem chance em prevenção primária, em um país de renda média. Nossos achados apoiam a utilização de análises de custo-efetividade na construção de uma estratégia terapêutica, otimizada e hierarquizada, no manejo do DM2 em ambientes clínicos semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. H S, P S, S K, M P, K O, BB D, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183.
2. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes care*. 2008;31(3).
3. V M-V, A D-F, C Á-B, J M-A, I C-R. Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors: A Multiple-Treatment Meta-Analysis of Clinical Decision Indicators. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(12).
4. N S, MMY L, SL K, KRH B, S DP, NS K, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(10).
5. RA D, S I, M A-G, SE N. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research*. 2019;16(2).
6. AA T, AH B, CJ B. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(10).
7. RA D, E F, L G, RR H, WH H, JJ H, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1.
8. Classificação do diabetes - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2022. 2021.
9. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2 - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2022. 2021.
10. RA D. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4).
11. SS S, S E, BE C, SFA G, JR GI, RB A, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2017;28(9).
12. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2 - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
13. Metas no tratamento do diabetes - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
14. Rewers A. *Acute Metabolic Complications in Diabetes*. 2018.
15. GL B, MK K, K F, JV T. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9529).
16. M T, A R, AM S, M K, A P, S G, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(18).
17. WB K, DL M. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19).
18. N S, P G, SR S, R G, S K, E DA, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733).
19. J P, G V, S H. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets. *Journal of diabetes and its complications*. 2002;16(6).
20. U G-G, A B-V, S J, A L-S, H S, KB U, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17).
21. P G, P V, N L, GV J, HH P, O P. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348(5).
22. G J, MA H, JR S. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation research*. 2018;122(4).
23. TY W, CM C, M L, S S, R S. Diabetic retinopathy. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2.

24. Manejo da retinopatia diabética - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
25. A J, S L, T R, K P, M L. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes care*. 2007;30(2).
26. Doença renal do diabetes - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
27. AKh L. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7.
28. JL G, MJ dA, SP S, LH C, ML C, T Z. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*. 2005;28(1).
29. R P-B, AJ B, EL F, V B, R F, RA M, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(1).
30. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
31. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
32. WH P, L F, CH S, DA H, CG P, Z J, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes care*. 2011;34(2).
33. SE N, K W. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine*. 2007;356(24).
34. E F, RA D. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *European heart journal*. 2015;36(34).
35. Volke V, Katus U, Johannson A, Toompere K, Heinla K, Rünkorg K, et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1):1-12.
36. Tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2021.
37. RR H, RL C, JCN C, JL C, H F, J G, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(11).
38. M A-B, G H-G, A T-C, A H-C, S M-H, H G-N. Therapies for the Treatment of Cardiovascular Disease Associated with Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(2).
39. G P, A C, E V, PC P, R G, A C, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(11).
40. AA V, R B, P G, SE S, AC T. The number needed to treat in pairwise and network meta-analysis and its graphical representation. *Journal of clinical epidemiology*. 2019;111.
41. C A. The numbers needed to treat and harm (NNT, NNH) statistics: what they tell us and what they do not. *The Journal of clinical psychiatry*. 2015;76(3).
42. G S, J B, LH L, DL B, SD A. CARDIOVASCULAR EFFECTS OF NON-INSULIN GLUCOSE-LOWERING AGENTS: A COMPREHENSIVE REVIEW OF TRIAL EVIDENCE AND POTENTIAL CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS. *Cardiovascular research*. 2021.
43. M R, D N, AM P, C M, G M, BS M, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2018;1864(9 Pt B).
44. LF L, SM B, EL G, M dSSdS, GA dS, TM F, et al. GLP-1a: Going beyond Traditional Use. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(2).
45. FK S, AC S. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13.

46. L N, D T, A M, A N. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovascular diabetology*. 2021;20(1).
47. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9.
48. U A, J M, R D, I I. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;121.
49. BRASIL. Lei n. 8080, de 10 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 1990.
50. BRASIL. Lei n.º 12401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*. 2011:4.
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral de Monitoramento das Políticas Nacionais de Assistência Farmacêutica e de Medicamentos,. *Relação nacional dos medicamentos essenciais 2022*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
52. Procedimentos de dispensação de medicamentos e insumos para diabetes pelo SUS - Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2023. 2023.
53. Secretaria de Ciência TelEeSB. Dapagliflozin for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in need of a second intensification of treatment and high risk to develop cardiovascular disease (CVD) or with CVD already established and aged between 40-64 years. 2023.
54. Secoli SR, Paulo UdS, Padilha KG, Paulo UdS, Litvoc J, Paulo UdS, et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022;10:287-96.
55. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2022;47:329-33.
56. E M, B L, DS K, JG K, S R. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(2).
57. Soárez PCd, Paulo UdS, Soares MO, York Uo, Novaes HMD, Paulo UdS. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022;19:4209-22.
58. FA S, JR B. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 1993;13(4).
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde,. *Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento do diabetes tipo 2: relatório de recomendação*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.
60. Souza Júnior PR. Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) vs Terapia Padrão Otimizada (TPO) em Pacientes com DM2 e Doença Cardiovascular (DCV) estabelecida: Network Metanalysis e Análise de custo-eficácia no contexto brasileiro. Brasília - Distrito Federal: Escola Superior de Ciências da Saúde; 2019.
61. P P, V B, B G, AC D. Direct and Indirect Costs of Diabetes in Brazil in 2016. *Annals of global health*. 2022;88(1).
62. LR B, DV A, BD S, SA D, CA N, MP L, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5 Suppl 1).
63. C I, AJ K, AS G, A F, JY L, S S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103(22).

64. P A, D B, J J S, A G, D R B, M J D. Bayesian Networks for Risk Prediction Using Real-World Data: A Tool for Precision Medicine. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(4).
65. L R B, M Q M dR, D V A, M G C, R D S D R, B B D, et al. Economic burden of diabetes in Brazil in 2014. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11.
66. I M S, A I A, H A N, D R M, S E M, C A C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7258).
67. F G M, D V B, R M A, F R, R F P F. Overview of hemodialysis treatment funded by the Brazilian Unified Health System--An economic perspective. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2015;37(3).
68. Stenberg K, Lauer JA, Gkountouras G, Fitzpatrick C, Stanciole A. Econometric estimation of WHO-CHOICE country-specific costs for inpatient and outpatient health service delivery. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2018;16(1):1-15.
69. J P H, D G A, P C G, P J, D M, A D O, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343.
70. G H G, A D O, S S, P G, E A A, P A-C, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12).
71. F Z, J P F, S J P, S D A, J B, G F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10254).
72. M P, S D A, J B, G F, S J P, P C, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15).
73. J J V M, S D S, S E I, L K, M N K, F A M, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21).
74. K B M, A F H, M M R, M M G, G H O, R C, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5).
75. F J L, W K T, W H Y, H I Y, J W C, C C W. Residual Risk Factors to Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients with and without Diabetes Mellitus. *Scientific reports*. 2017;7(1).
76. C M, C L, M L, V J W. The costs of diabetes treatment in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ global health*. 2019;4(1).
77. S E M, R K, B E K. Risk factors for hospitalization in people with diabetes. *Archives of internal medicine*. 1999;159(17).
78. P T D, G P L, A D M. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes care*. 2000;23(12).
79. Silveira FG, Aplicada IdPE, Osório RG, Aplicada IdPE, Piola SF, Aplicada IdPE. Os gastos das famílias com saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2023;7:719-31.
80. A M L, K W, S J N, S E N. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10).
81. M N, H C, S D, T K, M K, O K, et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(1).
82. R M W, J F P, P C H, S G, B M F, G I J, et al. Prevalence and markers of advanced liver disease in type 2 diabetes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2012;105(5).

APÊNDICE A – Fonte de dados e pesquisa

Items	N.	Terms
Disease	#1	" type 2 diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("type 2 diabetes"[All Fields]
SGLT2i	#2	"canagliflozin"[MeSH Terms] OR "canagliflozin"[All Fields]
	#3	"empagliflozin"[MeSH Terms] OR "empagliflozin"[All Fields]
	#4	"dapagliflozin"[MeSH Terms] OR "dapagliflozin"[All Fields]
	#5	"ertugliflozin"[MeSH Terms] OR "ertugliflozin"[All Fields]
	#6	"ipragliflozin"[MeSH Terms] OR "ipragliflozin"[All Fields]
	#7	"tofogliflozin"[MeSH Terms] OR "tofogliflozin"[All Fields]
	GLP-1A	#8
#9		"liraglutide"[MeSH Terms] OR "liraglutide"[All Fields]
#10		"semaglutide"[MeSH Terms] OR "semaglutide"[All Fields]
#11		"albiglutide"[All Fields] OR "rGLP-1 protein"[Supplementary Concept] OR "rGLP-1 protein"[All Fields]
#12		"exenatide"[MeSH Terms] OR "exenatide"[All Fields]
#13		"dulaglutide"[Supplementary Concept] OR "dulaglutide"[All Fields]
DPP4i	#14	"alogliptin"[MeSH Terms] OR "alogliptin"[All Fields]
	#15	"linagliptin"[MeSH Terms] OR "linagliptin"[All Fields]
	#16	"omarigliptin"[MeSH Terms] OR "omarigliptin"[All Fields]
	#17	"saxagliptin"[MeSH Terms] OR "saxagliptin"[All Fields]
	#18	"sitagliptin"[MeSH Terms] OR "sitagliptin"[All Fields]
	#19	"vildagliptin"[MeSH Terms] OR "vildagliptin"[All Fields]

Sulfonylurea	#20	"glibenclamide"[MeSH Terms] OR "glibenclamide"[All Fields]
	#21	"gliclazide"[MeSH Terms] OR "gliclazide"[All Fields]
	#22	"glimepiride"[MeSH Terms] OR "glimepiride"[All Fields]
	#23	"glipizide"[MeSH Terms] OR "glipizide"[All Fields]
Thiazolidinedione	#24	"pioglitazone"[MeSH Terms] OR "pioglitazone"[All Fields]
Biguanide	#25	"metformin"[MeSH Terms] OR "metformin"[All Fields]
Glinide	#26	"nateglinide"[MeSH Terms] OR "nateglinide"[All Fields]
	#27	"repaglinide"[MeSH Terms] OR "repaglinide"[All Fields]
Study design	#28	"randomized controlled trials "[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR controlled clinical trial[Publication Type])
Filters	#29	"humans"[MeSH Terms]

Strings

1 st search - SGLT2i	#30	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #28 AND #29
2 nd search - GLP1A	#31	#1 AND (#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) AND #28 AND #29
3 th search - DPP4i	#32	#1 AND (#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) AND #28 AND #29
4 th search - Sulfonylurea	#33	#1 AND (#20 OR #21 OR #22 OR #23) AND #28 AND #29
5 th search – Thiazolidinedione	#34	#1 AND #24 AND #28 AND #29
6 th search – Biguanide	#35	#1 AND #25 AND #28 AND #29
7 th search – Glinide	#36	#1 AND (#26 OR #27) AND #28 AND #29

As consultas da literatura foram realizadas usando os bancos de dados eletrônicos Medline (PubMed), ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, European Union Clinical Trials Register e World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform. A busca incluiu todos os artigos submetidos até 12 de abril de 2021 sem restrição de data de submissão ou idioma, porém todos os artigos relevantes para este estudo foram publicados em inglês. A pesquisa foi filtrada para incluir apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo seres humanos. Revisões sistemáticas e metanálises também foram avaliadas para identificar outros RCTs relevantes que eventualmente estavam faltando usando os termos de pesquisa.

Fonte: Autoria própria (2023).

APÊNDICE B – Estimativa de gastos compostos do SUS e do orçamento próprio do paciente em saúde (ops) com medicamentos antidiabéticos

Classe de drogas / Drogas	Preços Mensais						Preços Anuais				
	preço 1	preço 2	preço 3	preço 4	Preço médio	DP	Custo do medicamento ajustado à participação de mercado	Custo de classe de medicamentos ajustado à participação de mercado	Custo médio mensal da classe de medicamentos adicionais	Custo médio anual da classe de medicamentos adicionais (R\$)	Custo médio anual da classe de medicamentos adicionais (Int\$)
Biguanida								R\$ 4,98			
Metformina 850mg	R\$ 2,10	R\$ 2,01	R\$ 3,49	R\$ 2,67	R\$ 2,57	R\$ 0,68	R\$ 4,98				
Sulfonilurelas								R\$ 7,66			
Glibenclamida 5mg	R\$ 0,99	R\$ 1,05	R\$ 0,63	R\$ 0,63	R\$ 0,82	R\$ 0,23	R\$ 0,36				
Glimepirida	R\$ 78,39				R\$ 78,39		R\$ 3,14				
Gliclazida 30mg	R\$ 10,48	R\$ 13,92	R\$ 10,28		R\$ 11,56	R\$ 2,05	R\$ 4,16				
Glitazonas								R\$ 3,00	R\$ 50,00	R\$ 600,00	\$254,02
Pioglitazona 30mg	R\$ 55,00	R\$ 45,00	R\$ 50,00		R\$ 50,00	R\$ 5,00	R\$ 3,00				
Análogos de GLP1								R\$ 42,32	R\$ 846,00	R\$ 10.152,00	\$4.298,05
Liraglutida	R\$ 860,12	R\$ 860,12	R\$ 860,12	R\$ 805,45	R\$ 846,45	R\$ 3,61	R\$ 36,32				
Semaglutida	R\$ 1.056,48	R\$ 1.056,48	R\$ 1.056,48	R\$ 1.056,48	R\$ 1.056,48	R\$ 0,00	R\$ 6,00				
Inibidores de DPP4								R\$ 21,13		R\$ 2.304,84	\$975,80
Vildagliptina 50mg	R\$ 80,89	R\$ 68,98	R\$ 63,90		R\$ 71,26	R\$ 8,72	R\$ 8,55		R\$ 77,73		
Sitagliptina 50mg	R\$ 116,03	R\$ 142,23			R\$ 129,13	R\$ 18,53	R\$ 10,33		R\$ 93,91		
Alogliptina 25	R\$ 75,88	R\$ 67,42	R\$ 63,03		R\$ 68,77	R\$ 6,53					
Saxagliptina											
Linagliptina 5mg	R\$ 195,25	R\$ 254,06			R\$ 224,66	R\$ 41,59	R\$ 2,25		R\$ 20,42		
Inibidores de SGLT2								R\$ 58,27		R\$ 2.479,59	\$1.049,78
Dapagliflozina 10mg	R\$ 184,87	R\$ 187,32			R\$ 186,09	R\$ 1,73	R\$ 29,77		R\$ 111,66		
Empagliflozina 25mg	R\$ 261,05	R\$ 258,96	R\$ 251,97	R\$ 177,79	R\$ 237,44	R\$ 39,96	R\$ 28,49		R\$ 94,98		

Insulinas

Regular	R\$ 21,00	R\$ 23,12	R\$ 23,76	R\$ 22,63	R\$ 1,45	R\$ 1,13	R\$ 1,13
NPH	R\$ 18,81	R\$ 16,88	R\$ 19,79	R\$ 18,49	R\$ 1,48	R\$ 2,59	R\$ 2,59

Total dos custos mensais em reais (R\$)	R\$ 141,07
Total dos custos anuais em reais (R\$)	R\$ 1.692,89
Total dos custos anuais em paridade ajustada a Int\$	\$716,72

Fonte: Autoria própria (2023).

APÊNDICE C – Características basais dos pacientes nos 157 ensaios clínicos randomizados (176 braços do estudo)

ECR	Braço ativo	Braço Comparador	Seguimento tempo(anos, média)	Tamanho total da amostra (n)	Exposição (pacientes-anos)	Branco (% média)	Mulheres (% média)	Idade (anos, média±DP)	Tempo de diagnóstico de DM (anos)	HbA1c na linha de base (% média ± SD)
AWARD-3 (1)	arGLP1	Biguanida	0,96	807	775	75,0	55,0	55,00 ± 10,00	3,00 ± 2,00	7,60 ± 0,80
AWARD-5 (2)	arGLP1	iDPP4	1,90	921	1750	50,0	52,0	54,00 ± 10,00	7,00 ± 5,00	8,10 ± 1,10
AWARD-9 (3)	arGLP1	Placebo	0,53	300	159	92,0	41,3	60,60 ± 10,10	13,30 ± 7,70	8,30 ± 0,80
AWARD-10 (4)	arGLP1	Placebo	0,46	423	195	89,0	53,0	57,10 ± 9,59	8,87 ± 6,13	8,05 ± 0,66
Ahmann (2015) (5)	arGLP1	Placebo	0,5	450	225	39,6	39,6	57,50 ± 11,10	12,10 ± 6,80	8,30 ± 0,90
Arechavaleta (2010) (6)	iDPP4	Sulfonilureia	0,58	1035	600	57,4	53,8	56,20 ± 10,10	6,70 ± 4,80	7,50 ± 0,80
Arjona (2013) (7)	iDPP4	Sulfonilureia	1,00	423	423	28,2	45,1	64,30 ± 9,20	10,10 ± 7,80	7,80 ± 0,70
Aroda (2016) (8)	arGLP1	Placebo	0,50	356	178	87,8	39,5	57,30 ± 9,40	9,30 ± 5,40	7,60 ± 0,60
Bailey (2013) (9)	iSGLT2	Placebo	2,00	546	1092		45,0	53,70 ± 10,30	5,80 ± 5,10	8,11 ± 0,96
Bailey (2015) (10)	iSGLT2	Placebo	2,00	274	548	94,7	58,7	52,70 ± 10,30	2,10 ± 3,10	7,84 ± 0,87
Barnett (2013) (11)	iDPP4	Placebo	0,96	455	437	78,1	55,0	57,30 ± 9,30	12,20 ± 7,40	8,60 ± 0,90
Barnett (2014) (12)	iSGLT2	Placebo	1,00	374	374	57,8	43,3	65,10 ± 8,20		8,09 ± 0,80
Bode (2015) (13)	iSGLT2	Placebo	1,96	714	1399	78,1	39,7	63,20 ± 6,20	11,40 ± 7,30	7,80 ± 0,80
Bolli (2007) (14)	TZD	iDPP4	0,44	576	253	82,4	38,3	56,30 ± 9,30	6,40 ± 4,90	8,40 ± 1,00
Bolli (2009) (15)	iDPP4	SGLT2i	0,96	576	553	81,9	35,9	57,00 ± 9,70	6,40 ± 4,90	8,40 ± 0,90
Bosi (2007) (16)	iDPP4	Placebo	0,46	544	250	73,1	46,9	54,50 ± 10,30	6,20 ± 5,30	8,30 ± 0,90
Bosi (2011) (17)	iDPP4	iSGLT2	0,96	803	771	64,2	48,9	55,90 ± 9,94	6,90 ± 4,61	8,10 ± 0,83
Buse (2011) (18)	arGLP1+Insulina	Insulina+Placebo	0,57	259	148	80,0	36,0	59,00 ± 10,00	12,00 ± 7,00	8,50 ± 0,96
CANVAS (19)	iSGLT2	Placebo	3,50	10142	35497	79,0	36,7	63,40 ± 8,20	13,70 ± 7,80	8,20 ± 0,90

CARMELINA (20)	iDPP4	Placebo	2,20	6979	15354	79,5	35,7	65,60 ± 9,10	14,50 ± 9,30	8,00 ± 1,00
CAROLINA (21)	iDPP4	Sulfonilureia	6,30	6033	38008	73,0	40,8	64,20 ± 9,50	6,20	7,20 ± 0,60
Cannon (2020) (22)	iSGLT2	Placebo	3,50	8246	28861	87,8	29,7	64,40 ± 8,10	12,90 ± 8,30	8,20 ± 1,00
Cefalu (2015) (23)	iSGLT2	Placebo	0,96	914	877	85,2	31,4	63,00 ± 7,70	12,30 ± 8,20	8,08 ± 0,80
Chacra (2011) (24)	iDPP4	Placebo	1,40	769	1077	56,9	53,9	55,10 ± 10,70	6,80 ± 5,70	8,40 ± 0,90
Charbonnel (2005)-1 (25)	TZD+ Sulfonilureia	Biguanida+ Sulfonilureia	2,00	639	1278	98,4	45,3	60,00 ± 8,00	7,10 ± 5,60	8,80 ± 0,97
Charbonnel (2005)-2 (25)	TZD+Biguanida	Biguanida+ Sulfonilureia	2,00	630	1269	100,0	50,8	57,00 ± 9,00	5,50 ± 5,10	8,52 ± 0,90
Chen (2018) (26)	arGLP1	Sulfonilureia	0,50	720	360		46,3	52,00 ± 10,05	3,80 ± 4,09	7,90 ± 1,01
DECLARE (27)	iSGLT2	Placebo	4,20	17160	72072	79,4	37,9	64,00 ± 6,80	10,00	8,30 ± 1,20
DUAL IV (28)	arGLP1+Insulina	Placebo	0,50	435	218	76,0	50,0	59,40 ± 10,80	9,30 ± 6,50	7,90 ± 0,60
DURATION-2 (1) (29)	arGLP1	iDPP4	0,50	326	163	30,0	48,0	52,00 ± 11,00	5,00 ± 4,00	8,50 ± 1,20
DURATION-2 (2) (29)	arGLP1	TZD	0,50	325	166	39,0	52,0	53,00 ± 10,00	6,00 ± 4,00	8,50 ± 1,10
DURATION-4 (1) (30)	arGLP1	Biguanida	0,50	494	205	65,0	37,4	54,00 ± 11,00	2,60 ± 3,60	8,60 ± 1,20
DURATION-4 (2) (30)	arGLP1	TZD	0,50	411	206	67,5	40,5	55,00 ± 11,00	2,70 ± 3,70	8,50 ± 1,20
DURATION-7 (31)	arGLP1+Insulina	Insulina+Placebo	0,53	461	244	85,2	53,5	57,60 ± 10,30	11,10 ± 6,10	8,53 ± 0,92
DURATION-8 (32)	arGLP1	iSGLT2	0,96	457	439	82,2	52,2	54,50 ± 9,20	7,10 ± 5,50	9,30 ± 1,00
DURATION-8 (32)	arGLP1+ iSGLT2	arGLP1	0,96	458	440	82,2	52,2	54,50 ± 9,20	7,10 ± 5,50	9,30 ± 1,00
DURATION-8 (32)	arGLP1+ iSGLT2	arGLP1	0,96	455	437	85,5	48,9	54,20 ± 9,60	7,40 ± 5,50	9,30 ± 1,10
DeFronzo (2009) (33)	iDPP4	Placebo	0,46	743	342	83,8	46,4	54,80 ± 10,20	6,70 ± 5,60	8,10 ± 0,90
DeFronzo (2012) (34)	TZD	Placebo	0,48	518	249	68,6	54,4	54,90 ± 9,50	6,60 ± 5,40	8,50 ± 0,70
DeFronzo (2015)-1 (35)	iSGLT2+iDPP4	iDPP4	1,00	397	397	75,0	50,0	56,20 ± 10,00		8,02 ± 0,90

DeFronzo (2015)-2 (35)	iSGLT2	iDPP4	1,00	405	495	75,0	50,0	56,20	10,00			8,02	0,90
Del Prato (2014) (36)	iDPP4	Sulfonilureia	1,92	2639	5067	61,0	49,5	55,40 ± 9,60	5,50 ± 4,88			7,60 ± 0,62	
Del Prato (2015) (37)	iSGLT2	Sulfonilureia	4,00	801	3204		45,1	58,60 ± 9,80	6,60 ± 5,90			7,74 ± 0,89	
Derumeaux (2012) (38)	Benfluorex	TZD	1,00	846	846	75,0	47,0	59,60 ± 10,30	7,40 ± 5,95			8,30 ± 0,80	
Dormandy (2005) (39)	TZD	Placebo	2,88	5238	15059	99,0	34,0	61,60 ± 7,80	8,00			7,90	
ELIXA (40)	arGLP1	Placebo	2,08	6068	12621	76,4	30,9	60,60 ± 9,60	9,40 ± 8,30			7,60 ± 1,30	
EMPA-REG (41)	iSGLT2	Placebo	3,10	7020	21762	71,9	28,0	63,20 ± 8,80				8,08 ± 0,80	
EXAMINE (42)	iDPP4	Placebo	1,50	5380	8070	72,2	32,0	60,70 ± 9,88	9,18 ± 8,12			8,00 ± 1,10	
EXSCEL (43)	arGLP1	Placebo	3,20	14752	47206	76,0	38,0	62,00 ± 8,70	12,00 ± 8,30			8,00 ± 0,97	
FREEDOM-1 (44)	arGLP1	Placebo	0,74	460	340	81,8	40,30	54,70 ± 9,10	8,60 ± 6,00			8,50 ± 0,80	
Ferdinand (2014) (45)	arGLP1	Placebo	0,50	755	378	81,2	47,6	56,40 ± 10,50	8,40 ± 5,80			7,90 ± 0,80	
Ferrannini (2009) (46)	Sulfonilureia	iDPP4	1,00	2789	2789	86,3	47,2		5,71 ± 5,18			7,31 ± 0,64	
Filozof (2010) (47)	iDPP4	Sulfonilureia	0,96	1007	967	77,5	48,2	59,70 ± 10,20	6,80 ± 5,30			8,50 ± 1,00	
Foley (2009) (48)	iDPP4	Sulfonilureia	2,00	1092	2184	73,40	47,3	54,30 ± 10,40	1,20 ± 3,10			8,70 ± 1,10	
Frias (2020) (49)	iSGLT2+iDPP4	Sulfonilureia	1,00	443	433	90,3	53,2	56,10 ± 9,20	7,90 ± 6,50			8,50 ± 0,80	
Gallwitz (2012) (50)	iDPP4	Sulfonilureia	2,00	1551	3102	85,0	39,0	59,80 ± 9,40				7,70 ± 0,90	
Gantz (2017) (51)	iDPP4	Placebo	1,80	4202	7564	81,3	29,3	63,60 ± 8,50	12,10 ± 8,00			8,00 ± 0,90	
Gerich (2005) (52)	Glinida+Biguanida	Biguanida+Sulfonilureia	2,00	428	856	65,2	52,0	53,50 ± 11,60	2,00 ± 4,30			8,30 ± 1,10	
GetGoal (53)	arGLP1	Placebo	1,40	482	675	93,0	55,0	58,20 ± 9,80	6,20 ± 4,70			8,00 ± 0,80	
GetGoal-L (54)	arGLP1	Placebo	0,50	495	248	78,0	51,0	57,00 ± 10,00	12,40 ± 7,00			8,40 ± 0,80	
GetGoal-L-Asia (55)	arGLP1	Placebo	0,46	311	143		49,0	58,00 ± 10,10	14,10 ± 7,70			8,52 ± 0,78	
GetGoal-M-Asia (56)	arGLP1	Placebo	0,46	390	179		53,1	55,10 ± 10,50	6,80 ± 4,80			7,85 ± 0,71	

GetGoal-O (57)	arGLP1	Placebo	0,46	350	161	70,1	48,3	74,40 ± 3,80	14,60 ± 13,60	8,05 ± 0,70
GetGoal-S (58)	arGLP1	Placebo	0,46	859	395	53,0	47,4	57,80 ± 10,10	9,80 ± 6,20	8,20 ± 0,80
Giles (2008) (59)	TZD	Sulfonilureia	0,50	518	258		23,0	63,40 ± 9,38	11,71 ± 9,48	8,95
Giles (2010) (60)	TZD	Sulfonilureia	1,00	300	300	61,0	44,0	64,00 ± 9,90		8,30 ± 1,10
Goke (2008) (61)	iDPP4	Biguanida	2,00	463	926	76,6	39,0	54,08 ± 9,64	2,20 ± 2,89	8,80 ± 0,10
Goke (2013) (62)	iDPP4	Sulfonilureia	1,90	858	1630	84,2	46,0	57,60 ± 7,35	5,40 ± 2,98	7,65 ± 0,04
Goldstein (2007)-2 (63)	iDPP4	Placebo	0,46	355	163	46,0	48,0	53,30 ± 10,20	4,40 ± 4,60	8,87 ± 0,99
HARMONY ((64)	arGLP1	Placebo	1,50	9463	14195	69,0	31,0	64,20 ± 8,70	14,20 ± 8,90	8,72 ± 1,50
HARMONY-1 (65)	arGLP1	Placebo	2,90	301	873	71,5	41,7	54,90 ± 9,40	7,90 ± 6,10	8,10 ± 0,90
HARMONY-3 (1) (66)	arGLP1	Sulfonilureia	1,90	609	1157	71,7	48,5	54,40 ± 10,00	6,00 ± 4,80	8,10 ± 0,80
HARMONY-3 (2) (66)	arGLP1	iDPP4	1,90	604	1148	74,5	54,0	54,30 ± 9,80	5,80 ± 4,80	8,10 ± 0,80
HARMONY-3 (3) (66)	arGLP1	Placebo	1,90	403	766	63,4	50,5	56,10 ± 10,00	6,70 ± 6,60	8,20 ± 0,90
HARMONY-5 (1) (67)	arGLP1	TZD	2,90	548	1589	73,3	46,6	55,70 ± 9,40	9,20 ± 6,10	8,29 ± 0,88
HARMONY-5 (2) (67)	arGLP1	Placebo	2,90	386	1119	69,6	39,1	55,70 ± 9,60	9,30 ± 6,10	8,26 ± 0,98
HARMONY-8 (68)	arGLP1	iDPP4	0,96	495	475	46,3	47,2	63,50 ± 9,02	11,62 ± 8,47	8,23 ± 0,94
Haering (2015) (69)	iSGLT2	Placebo	1,40	666	932	39,1	50,2	56,90 ± 9,20		8,20 ± 0,80
Halvorsen (70)	iDPP4	iSGLT2	0,44	384	169	82,7	37,2	59,30 ± 9,70	8,22 ± 5,70	7,94 ± 0,81
Handelsman (2017) (71)	iDPP4	Sulfonilureia	1,00	751	751	82,7	43,7	58,00 ± 9,00	7,70 ± 4,90	7,40 ± 0,70
Henry (2013)-1 (72)	iDPP4	TZD	1,04	751	781	67,6	41,6	51,15 ± 9,20	3,76 ± 4,06	8,80 ± 1,10
Henry (2013)-2 (72)	iDPP4	iDPP4+TZD	1,04	767	798	66,6	41,6	53,40 ± 9,10	3,97 ± 4,13	8,80 ± 1,10
Henry (2013)-3 (72)	iDPP4+TZD	TZD	1,04	1146	1192	67,4	43,5	51,15 ± 9,20	3,76 ± 4,06	8,80 ± 1,10
Hollander (2011) (73)	iDPP4	Placebo	1,40	565	791	54,9	53,8	54,00 ± 10,10	5,10 ± 5,40	8,20 ± 1,10

Hollander (2019) (74)	iSGLT2	Sulfonilureia	2,00	1305	2610	72,9	48,5	57,90 ± 9,10	7,60 ± 5,60	7,80 ± 0,60
Hong (2013) (75)	Sulfonilureia	Biguanida	3,00	304	912	0,0	21,8	62,80 ± 8,50	5,60 ± 5,30	7,60 ± 1,70
Horton (2000) (76)	Biguanida	Glinida	0,44	357	157	82,1	38,5	58,60 ± 10,70	4,70 ± 5,50	8,30 ± 1,00
IDegLira (77)	arGLP1+Insulina	Insulin	0,50	398	199	76,0	47,0	58,00 ± 11,00	11,00 ± 7,00	8,80 ± 0,70
Jabbour (2014) (78)	iSGLT2	Placebo	0,90	447	402	76,3	47,3	54,80 ± 10,40	5,64 ± 5,40	8,00 ± 0,80
Jain (2006) (79)	TZD	Sulfonilureia	1,00	502	502	65,7	45,4	52,10 ± 12,39	9,40 ± 15,18	9,20 ± 1,26
Kawamori (2018) (80)	iSGLT2	Placebo	0,96	275	264		22,6	59,80 ± 10,80	8,70 ± 6,10	8,36 ± 0,74
Kohan (2014) (81)	iSGLT2	Placebo	1,96	252	494	82,1	36,9	67,00 ± 8,60	15,70 ± 9,50	8,53 ± 1,28
Kooy (2009) (82)	Biguanida	Placebo	3,40	390	1326		58,6	64,00 ± 10,00	7,00 ± 8,00	7,90 ± 1,20
Kothny (2012) (83)	iDPP4	Placebo	0,46	449	207	53,5	48,0	59,10 ± 10,10	13,20 ± 7,90	8,80 ± 1,00
Kovacs (2015) (84)	iSGLT2	Placebo	1,40	498	697	36,4	55,8	54,60 ± 10,50		8,16 ± 0,92
LEAD-3 Mono (85)	arGLP1	Sulfonilureia	0,96	746	716	77,0	54,0	53,40 ± 10,90	5,60 ± 5,10	8,40 ± 1,20
LEADER (86)	arGLP1	Placebo	3,80	9340	35492	77,5	36,0	64,40 ± 7,20	12,90 ± 8,10	8,70 ± 1,50
LIRA-RENAL (87)	arGLP1	Placebo	0,50	277	139	94,2	52,6	66,30 ± 8,00	14,20 ± 7,50	8,00 ± 0,85
LIRA-SWITCH (88)	arGLP1	iDPP4	0,50	406	203		39,0	56,50 ± 9,70	7,60 ± 6,20	8,20 ± 0,89
Laakso (2015) (89)	iDPP4	Sulfonilureia	1,00	241	241		35,2	65,90 ± 9,40		8,03 ± 0,94
Lavalle-Gonzalez (2013) (90)	iSGLT2	Placebo	0,50	918	459	70,5	53,0	55,30 ± 9,80	6,80 ± 5,30	8,00 ± 0,90
Ledesma (2019) (91)	iDPP4	Placebo	0,44	302	133	55,6	39,1	72,30 ± 5,10		8,20 ± 0,80
Leiter (2014) (92)	iSGLT2	Placebo	0,96	962	924	84,0	33,0	63,60 ± 7,00	13,00 ± 8,40	8,10 ± 0,80
Leiter (2015) (93)	iSGLT2	Sulfonilureia	2,00	1450	2900	66,8	45,4	56,30 ± 9,00	6,60 ± 5,00	7,80 ± 0,80
Lewin (2015)-1 (94)	iSGLT2+iDPP4	iDPP4	1,00	402	402	77,4	43,6	53,80 ± 11,50		8,05 ± 0,89
Lewin (2015)-2 (94)	iSGLT2	iDPP4	1,00	398	398	77,4	43,6	53,80 ± 11,50		8,05 ± 0,89
Marbury (1999) (95)	Glinida	Sulfonilureia	0,96	544	522	79,0	34,0	58,70 ± 9,00	8,30 ± 6,80	8,90 ± 1,60

Marre (2002) (96)	Glinida+Biguanida	Placebo	0,44	467	205	90,8	38,7	57,60 ± 9,19	7,00 ± 6,00	8,17 ± 0,98
Mathieu (2016) (97)	iSGLT2+iDPP4	Placebo	1,00	320	320	91,9	52,5	55,00 ± 9,60	8,00 ± 6,60	8,17 ± 0,98
Matthaei (2016) (98)	iDPP4	Placebo	1,00	315	315	87,0	53,1	54,50 ± 9,30	7,40 ± 5,80	7,86 ± 0,93
Matthews (2010) (99)	iDPP4	Sulfonilureia	0,96	3118	2993	86,3	46,1	57,50 ± 9,19	5,70 ± 5,00	7,30 ± 0,70
Matthews (2019) (100)	iDPP4	Placebo	5,00	2001	10005	61,0	51,3	54,60 ± 9,20	0,28 ± 0,49	6,70 ± 0,50
Mazzone (2006) (101)	TZD	Sulfonilureia	1,50	458	687	65,4	36,9	59,60 ± 8,20	7,75 ± 6,80	7,41 ± 0,97
Merker (2015) (102)	iSGLT2	Placebo	1,40	637	892	54,6	44,0	56,00 ± 9,70		7,90 ± 0,70
Moses (2015) (103)	iDPP4	iSGLT2	1,00	422	422	41,5	53,8	55,40 ± 10,20	8,00 ± 5,35	8,40 ± 0,90
Muller-Wieland (2018)-1 (104)	iSGLT2	Sulfonilureia	0,96	627	602	99,0	33,5	58,60 ± 8,40	6,70 ± 5,10	8,30 ± 0,80
Muller-Wieland (2018)-2 (104)	iSGLT2+iDPP4	Sulfonilureia	0,96	625	600	99,0	33,5	58,60 ± 8,40	6,70 ± 5,10	8,30 ± 0,80
Muller-Wieland (2018)-3 (104)	iSGLT2	Sulfonilureia	0,96	939	901		33,5	58,60 ± 8,40	6,70 ± 5,10	8,30 ± 0,80
Nauck (2016)-1 (105)	iDPP4+TZD	TZD	0,63	801	501	85,0	47,0	56,60 ± 10,96		8,13 ± 0,90
Nauck (2016)-2 (105)	TZD	iDPP4	0,63	527	329	82,0	43,0	56,00 ± 10,40		8,00 ± 0,90
Nissen (2008) (106)	TZD	Sulfonilureia	1,50	543	815	80,6	34,1	59,70 ± 9,10		7,40 ± 1,00
Olansky (2011) (107)	iDPP4	Biguanida	0,81	1246	1009	79,0	43,0	50,00 ± 10,50	3,20 ± 4,30	9,80 ± 1,80
PIONEER-3 (108)	arGLP1	iDPP4	1,40	1863	2608	71,3	49,0	58,00 ± 10,00	8,80 ± 6,00	8,30 ± 0,90
PIONEER-5 (109)	arGLP1	Placebo	0,50	324	162	94,0	55,0	70,00 ± 8,00	13,90 ± 7,40	7,90 ± 0,70
PIONEER-6 (110)	arGLP1	Placebo	1,30	3183	4138	72,4	31,4	66,00 ± 7,00	15,10 ± 8,50	8,20 ± 1,60
PIONEER-8 (111)	arGLP1	Placebo	0,96	731	702	53,3	42,9	60,00 ± 10,00	14,80 ± 7,90	8,20 ± 0,70
Perez (2010)-2 (112)	TZD	Biguanida	0,50	399	200		53,0	53,70 ± 12,00		8,65 ± 0,07
Perez-Monteverde (2011) (113)	iDPP4	TZD	0,77	492	379	55,2	41,3	51,70 ± 10,10	3,50 ± 3,70	9,10 ± 1,40

Perkovic (2019) (114)	iSGLT2	Placebo	2,62	4401	11531	65,7	33,3	63,20 ± 9,20	16,00 ± 8,60	8,30 ± 1,30
Pfutzner (2011-A) (115)	iDPP4	Placebo	1,40	1304	1826	76,5	50,3	51,80 ± 10,70	1,70 ± 3,10	9,40 ± 1,30
Pinget (2013) (116)	arGLP1	Placebo	1,40	484	678	82,0	49,0	55,30 ± 9,50	8,10 ± 5,60	8,10 ± 0,80
Pollock (2019) (117)	iSGLT2+iDPP4	iSGLT2	0,46	300	138	37,9	29,7	64,70 ± 8,60	17,55 ± 7,70	8,44 ± 1,00
Pratley (2012) (118)	arGLP1	TZD	0,44	740	326	85,0	52,5	56,40 ± 9,80	8,90 ± 6,30	8,30 ± 0,90
Pratley (2018) (119)	iSGLT2	iDPP4	1,00	745	745	78,1	38,7	54,80 ± 10,70	6,20 ± 5,20	8,50 ± 1,00
REWIND (120)	arGLP1	Placebo	5,40	9901	53465	75,6	46,1	66,20 ± 6,50	10,60 ± 7,20	7,40 ± 1,10
Ridderstrale (2018) (121)	iSGLT2	Sulfonilureia	4,00	1545	6180	67,0	46,0	55,70 ± 10,40		7,92 ± 0,86
Roden (2015)-1 (122)	iSGLT2	iDPP4	1,50	671	1007	34,1	36,8	55,10 ± 9,90		7,85 ± 0,79
Roden (2015)-2 (122)	iSGLT2	Placebo	1,50	676	1014	33,0	46,1	54,90 ± 10,90		7,91 ± 0,78
Rosenstock (2012) (123)	iSGLT2	Placebo	0,92	420	386	74,3	48,9	53,50 ± 11,40	5,07 ± 5,05	8,34 ± 1,00
Rosenstock (2013) (124)	iDPP4	Sulfonilureia	1,00	441	441	70,3	56,2	69,80 ± 4,07	5,94 ± 6,28	7,45 ± 0,63
Rosenstock (2014) (125)	iSGLT2	Placebo	1,00	563	563	93,0	60,0	55,30 ± 10,10		8,33 ± 7,90
Rosenstock (2015)- 1 (126)	iSGLT2	Placebo	1,50	494	741	44,0	47,0	58,10 ± 9,40		8,20 ± 0,80
Rosenstock (2019)- 1 (127)	iSGLT2+iDPP4	SGLT2i	0,46	579	266	88,9	47,4	55,90 ± 10,90	7,60 ± 6,30	8,20 ± 0,90
Rosenstock (2019)- 2 (127)	iSGLT2+iDPP4	iDPP4	0,46	581	267	88,7	46,7	57,00 ± 9,90	7,50 ± 5,80	8,30 ± 1,00
SAVOR-TIMI 53 (128)	iDPP4	Placebo	2,10	16492	34633	75,1	32,7	65,00 ± 8,60	10,30 ± 6,80	8,00 ± 1,40
SCALE (129)	arGLP1	Placebo	1,03	846	871	82,5	54,2	54,70 ± 9,80	6,70 ± 5,07	7,90 ± 0,80
SUSTAIN-1 (130)	arGLP1	Placebo	0,57	387	221	60,0	46,0	53,90 ± 11,00	4,06 ± 5,48	7,95 ± 0,85
SUSTAIN-2 (131)	arGLP1	iDPP4	1,04	1225	1274	69,0	49,0	54,60 ± 10,40	6,60 ± 5,10	8,20 ± 0,90

SUSTAIN-6 (132)	arGLP1	Placebo	1,90	3297	6264	82,0	41,5	64,80 ± 7,60	14,00 ± 8,54	8,70 ± 1,49
SUSTAIN-8 (133)	arGLP1	iSGLT2	0,96	788	756	74,0	49,0	57,50 ± 10,70	7,20 ± 5,40	8,20 ± 1,00
Scherbaum (2008)(134)	iDPP4	Placebo	0,96	306	294	99,3	40,7	62,80 ± 11,00	2,70 ± 3,20	6,80 ± 0,40
Schernthaler (2004) (135)	TZD	Biguanida	0,96	1194	1146		42,0	56,00 ± 9,30	3,10 ± 3,80	8,70 ± 1,00
Schernthaler (2013) (136)	iSGLT2	iDPP4	0,96	755	725	63,5	43,1	56,70 ± 9,30	9,70 ± 6,30	8,10 ± 0,90
Schernthaler (2015) (137)	iDPP4	Sulfonilurea	0,96	720	691	98,6	36,7	72,70 ± 5,40	7,60 ± 6,00	7,62 ± 0,65
Schweizer (2007) (138)	iDPP4	Biguanida	1,00	780	780	69,7	42,5	53,60 ± 10,20	1,03	8,70 ± 1,10
Schweizer (2009) (139)	iDPP4	Biguanida	0,46	335	154	70,5	47,0	70,20 ± 5,10	3,00 ± 4,70	7,70 ± 0,60
Scott (140)	iDPP4	iSGLT2	0,46	613	282	78,2	45,0	67,70 ± 8,50	10,50 ± 7,00	7,70 ± 0,70
Seck (2010) (141)	iDPP4	Sulfonilureia	2,00	1172	2344	74,3	38,7	56,60 ± 9,80	6,20 ± 5,40	7,60 ± 0,90
Seino (2010) (142)	arGLP1	Sulfonilureia	0,46	400	184		35,0	58,50 ± 10,40	8,50 ± 6,80	8,78 ± 0,97
Seino (2016) (143)	arGLP1+Insulina	Insulina+Placebo	0,69	257	177		42,3	59,80 ± 11,30	14,69 ± 8,60	8,80 ± 0,90
Stenlof (2013) (144)	iSGLT2	Placebo	0,50	584	292	69,8	54,2	55,70 ± 10,90	4,20 ± 4,10	8,00 ± 1,00
Strain (2013) (145)	iDPP4	Placebo	0,46	278	128	96,4	61,9	74,40 ± 4,00	10,60 ± 6,90	7,90 ± 0,70
Strojek (2014) (146)	iSGLT2	Placebo	0,90	592	533		51,0	60,30 ± 10,20	7,40 ± 5,70	8,15 ± 0,80
TECOS (147)	iDPP4	Placebo	3,00	14671	44013	68,2	29,5	65,50 ± 8,00	11,60 ± 8,10	7,20 ± 0,50
Tolman (2009) (148)	TZD	Sulfonilureia	3,00	2097	6291	62,1	44,5	55,00 ± 5,40		9,50 ± 2,00
UKPDS 33 – 1 (149)	Sulfonilureia	Placebo	10,00	1515	15150	83,0	38,0	54,00 ± 9,00	0,00 ± 0,00	6,20
UKPDS 33 – 2 (149)	Sulfonilureia	Placebo	10,00	1511	15110	83,0	38,0	54,00 ± 9,00	0,00 ± 0,00	6,20
UKPDS 33 – 3 (149)	Insulina	Placebo	10,00	1807	18070	83,0	38,0	54,00 ± 9,00	0,00 ± 0,00	6,20
Wainstein (2011) (150)	TZD	iDPP4+Biguanida	0,61	517	315	64,4	45,2	52,40 ± 10,70	3,20 ± 4,00	9,00 ± 1,30
Wang (2017) (151)	iDPP4	Placebo	0,46	380	175	10,1	48,7	57,80 ± 9,50	8,20 ± 5,70	8,10 ± 0,90

Watada (2019) (152)	arGLP1	Placebo	0,48	210	101		33,3	56,60 ± 10,40	14,33 ± 7,79	8,61 ± 0,88
Wilding (2012) (153)	iSGLT2	Placebo	0,90	800	720	96,4	50,8	58,80 ± 8,60	13,50 ± 7,30	8,47 ± 0,77
Wilding (2013) (154)	iSGLT2	Placebo	1,00	469	469	82,1	51,3	56,80 ± 8,30	10,30 ± 6,70	8,10 ± 0,90
Yale (2014) (155)	iSGLT2	Placebo	1,00	269	269	86,7	36,7	68,20 ± 8,40	16,40 ± 10,10	8,00 ± 0,90
Yang (2015) – 1 (156)	iDPP4	Placebo	0,46	279	128		41,90	58,70 ± 9,32	6,90 ± 4,07	8,70 ± 0,98
Yang (2018) (157)	iSGLT2	Placebo	0,46	272	125	0,0	51,9	58,60 ± 8,90	12,20 ± 6,70	8,58 ± 0,81

Os dados contínuos são apresentados como média ± SD.

A maioria dos grandes ECRs são anotados como suas siglas e outros estudos são anotados como Primeiro autor (ano de publicação).

A presença de traço seguido por um número (por exemplo, Rosenstock (2015)-1) indica que um dos vários braços do estudo está incluído.

Esta tabela excluiu estudos ou braços de estudo nos quais nenhum evento clínico ocorreu no braço ativo ou no braço controle.

Os pacientes foram randomizados para tratamento ativo (iDPP4 [46 estudos] ou iDPP4 + TZD [2 estudos] ou arGLP1 [47 estudos] ou arGLP1 + Insulina [6 estudos] ou Glinida [1 estudo] ou Glinida + Metformina [2 estudos] ou Metformina [2 ensaios] ou iSGLT2 [39 ensaios] ou iSGLT2i+ iDPP4 [8 ensaios] ou iSGLT2 + arGLP1 [2 ensaios] ou Sulfonilureia [4 ensaios] ou TZD [13 ensaios] ou TZD + Metformina [1 ensaio] ou TZD + Sulfonilureia [1 ensaio] ou Insulina [1 ensaio] ou Benflurex [1 ensaio]) vs. controle (placebo [85 ensaios] ou iDPP4 [18 ensaios] ou iDPP4+ Metformina [1 ensaio] ou iDPP4 + TZD [1 ensaio] ou Insulina [1 ensaio] ou Metformina [9 ensaios] ou Insulina + Placebo [3 ensaios] ou Sulfonilureia [33 ensaios] ou Biguanida + Sulfonilureia [3 ensaios] ou TZD [9 ensaios] ou arGLP1 [1 ensaio] ou iSGLT2 [10 ensaios] ou arGLP1 + Placebo [1 ensaio] ou Glinida [1 ensaio]).

arGLP1: análogo do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; iDPP4: inibidores da dipeptidil peptidase 4; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2; TZD: tiazolidinediona

Fonte: Autoria própria (2023).

REFERÊNCIAS DO APÊNDICE C

1. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-76.
2. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):849-58.
3. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1024-31.
4. B L, JP F, FJ T, J W, H J, KE R, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(5).
5. A A, HW R, J R, JT L, L dL, K T, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(11).
6. 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.
7. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1067-73.
8. VR A, TS B, B C, S K, LA L, P R, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(7).
9. 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.
10. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med*. 2015;32(4):531-41.
11. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Clin Drug Investig*. 2013;33(10):707-17.
12. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84.
13. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):294-303.
14. G B, F D, E R, SE C. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(1).
15. G B, F D, L C, B M, M G. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(6).

16. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890-5.
17. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088-96.
18. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2011;154(2):103-12.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
20. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
21. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019.
22. CP C, R P, S D-J, J M, S H, U M, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15).
23. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1218-27.
24. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R, Investigators C. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):150-9.
25. B C, G S, P B, DR M, R U, MH T, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(6).
26. Chen YH, Huang CN, Cho YM, Li P, Gu L, Wang F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2121-30.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
28. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):189-96.
29. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):431-9.
30. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35(2):252-8.
31. Guja C, Frías JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: The DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1602-14.

32. SA J, JP F, E H, A A, H W, P Ö, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10).
33. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1649-55.
34. RA D, CF B, P F, C W, Q M, RE P. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5).
35. RA D, A L, S P, D L, R K, HJ W, 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).
36. 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.
37. Del Prato S, Nauck M, Durán-García 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 Obes Metab*. 2015;17(6):581-90.
38. G D, L E, A S, E S, E B, H R, et al. Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*. 2012;7(6).
39. JA D, B C, DJ E, E E, M M-B, IK M, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493).
40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
41. 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.
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
43. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39.
44. J R, JB B, R A, P P, L K, H H, et al. Efficacy and Safety of ITCA 650, a Novel Drug-Device GLP-1 Receptor Agonist, in Type 2 Diabetes Uncontrolled With Oral Antidiabetes Drugs: The FREEDOM-1 Trial. *Diabetes care*. 2018;41(2).
45. Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(4):731-7.
46. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén 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.
47. C F, JF G. 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. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3).
48. JE F, S S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009;41(12).

49. JP F, G G-G, E J, J M, MA T, DC S, et al. Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: Results from a 52-week, randomized, active-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(7).
50. 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.
51. Gantz I, Chen M, Suryawanshi S, Ntabadde C, Shah S, O'Neill EA, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):112.
52. J G, P R, L J-L, D P, MA B. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes care*. 2005;28(9).
53. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med*. 2014;31(2):176-84.
54. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013;36(9):2489-96.
55. Seino Y, Ikeda Y, Niemoeller E, Watanabe D, Takagi H, Yabe D, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled with Basal Insulin±Sulfonylurea: A Subanalysis of the GetGoal-L-Asia Study. *Horm Metab Res*. 2015;47(12):895-900.
56. Yu Pan C, Han P, Liu X, Yan S, Feng P, Zhou Z, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(8):726-35.
57. Meneilly GS, Roy-Duval C, Alawi H, Dailey G, Bellido D, Trescoli C, et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(4):485-93.
58. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):386-92.
59. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2008;14(6):445-52.
60. Giles TD, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A, Miller AB. Comparison of pioglitazone vs glyburide in early heart failure: insights from a randomized controlled study of patients with type 2 diabetes and mild cardiac disease. *Congest Heart Fail*. 2010;16(3):111-7.
61. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res*. 2008;40(12):892-5.
62. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. 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. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):307-16.
63. BJ G, MN F, JK L, J J, DE W-H. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(8).

64. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29.
65. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1257-64.
66. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2141-8.
67. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):179-87.
68. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2723-30.
69. Haering HU, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):82-90.
70. YD H, JP L, W Z, F Z, MW F. A 24-week, randomized, double-blind, active-controlled clinical trial comparing bexagliflozin with sitagliptin as an adjunct to metformin for the treatment of type 2 diabetes in adults. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(10).
71. Y H, B L, I G, C I, EA ON, Z W, et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current medical research and opinion*. 2017;33(10).
72. Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT, et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone--a factorial study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):223-30.
73. Hollander PL, Li J, Frederich R, Allen E, Chen R, Investigators C. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(2):125-35.
74. Hollander P, Hill J, Johnson J, Wei Jiang Z, Golm G, Huyck S, et al. Results of VERTIS SU extension study: safety and efficacy of ertugliflozin treatment over 104 weeks compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(8):1335-43.
75. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304-11.
76. ES H, C C, M G, J F, S M, S S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(11).
77. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bøttcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926-33.
78. SA J, E H, J S, S P. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes care*. 2014;37(3).

79. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2006;26(10):1388-95.
80. Kawamori R, Haneda M, Suzuki K, Cheng G, Shiki K, Miyamoto Y, et al. Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2200-9.
81. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-71.
82. A K, J dJ, P L, D B, MG W, AJ D, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6).
83. W K, Q S, PH G, V L. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(11).
84. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2015;37(8):1773-88.e1.
85. A G, R H, R R, PA G-H, H R-P, I O-A, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9662).
86. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
87. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222-30.
88. Bailey TS, Takács R, Tinahones FJ, Rao PV, Tsoukas GM, Thomsen AB, et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1191-8.
89. Laakso M, Rosenstock J, Groop PH, Barnett AH, Gallwitz B, Hehnke U, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin or placebo followed by glimepiride in patients with type 2 diabetes with moderate to severe renal impairment: a 52-week, randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38(2):e15-7.
90. FJ L-G, A J, J D, C T, R Q, W C, 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).
91. G L, GE U, JE M, D L-DA, A K, T M, et al. Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(11).
92. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(7):1252-62.
93. 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.
94. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):394-402.

95. T M, WC H, P S, H L. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes research and clinical practice*. 1999;43(3).
96. M M, L VG, KH U, M B, I W, C G. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2002;4(3).
97. Mathieu C, Herrera Marmolejo M, González González JG, Hansen L, Chen H, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(11):1134-7.
98. S M, N A, P G-H, N I, H C, E J, et al. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016;18(11).
99. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. 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. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-9.
100. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-29.
101. T M, PM M, SB F, MH D, GT K, RB DA, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21).
102. Merker L, Häring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(12):1555-67.
103. RG M, E R, Y S, GT G, EA On, I G, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Journal of diabetes*. 2016;8(5).
104. Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, Skripova D, Rohwedder K, Johnsson E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2598-607.
105. Nauck MA, di Domenico M, Patel S, Kobe M, Toorawa R, Woerle HJ. Linagliptin and pioglitazone combination therapy versus monotherapy with linagliptin or pioglitazone: A randomised, double-blind, parallel-group, multinational clinical trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(4):286-98.
106. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-73.
107. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(9):841-9.
108. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-80.
109. O M, TM B, S R, JW E, S H, OH H, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(7).
110. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.

111. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2262-71.
112. Perez A, Jacks R, Arora V, Spanheimer R. Effects of pioglitazone and metformin fixed-dose combination therapy on cardiovascular risk markers of inflammation and lipid profile compared with pioglitazone and metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(12):973-82.
113. A P-M, T S, L X, MA L, CM S, DE W-H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*. 2011;65(9).
114. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
115. Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R, Investigators C. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(6):567-76.
116. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1000-7.
117. C P, B S, D R, P R, CD S, DC W, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(6).
118. RE P, D U, M B, R B. Efficacy and tolerability of tasoglutide versus pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: a randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(3).
119. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1111-20.
120. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
121. Ridderstråle M, Rosenstock J, Andersen KR, Woerle HJ, Salsali A, investigators E-RHH-St. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2768-77.
122. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:154.
123. J R, M V, L W, A S, JF L. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes care*. 2012;35(7).
124. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906-14.
125. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23.

126. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):936-48.
127. Rosenstock J, Perl S, Johnsson E, García-Sánchez R, Jacob S. Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2152-62.
128. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
129. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-99.
130. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-60.
131. B A, L M, H K, M S, JD K, SH J, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(5).
132. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
133. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834-44.
134. WA S, A S, A M, PM N, G L, S J, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia*. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(8).
135. G S, DR M, B C, M H, P B. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(12).
136. 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.
137. Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):630-8.
138. A S, A C, JE F, S D. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(9).
139. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(8):804-12.
140. R S, J M, Z Z, RLH L, EA ON, KD K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(12).
141. 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.

142. Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1013-22.
143. Seino Y, Kaneko S, Fukuda S, Osonoi T, Shiraiwa T, Nishijima K, et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Diabetes Investig.* 2016;7(4):565-73.
144. K S, WT C, KA K, M A, K U, C T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013;15(4).
145. WD S, V L, W K, MJ H, PM P. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England).* 2013;382(9890).
146. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycaemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):267-83.
147. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
148. Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver safety in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone: results from a 3-year, randomized, comparator-controlled study in the US. *Drug Saf.* 2009;32(9):787-800.
149. IM S, AI A, HA N, DR M, SE M, CA C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed).* 2000;321(7258).
150. Wainstein J, Katz L, Engel SS, Xu L, Golm GT, Hussain S, et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(5):409-18.
151. W W, G N, J M, X L, S Z, F W, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Current medical research and opinion.* 2017;33(4).
152. H W, S K, M K, BR A, T N, M R, et al. Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2019;21(12).
153. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):405-15.
154. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. [Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138 Suppl 1:S27-38.
155. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):1016-27.
156. W Y, X X, X L, Y L, J M, G Y, et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycaemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes.* 2015;7(2).
157. Yang W, Ma J, Li Y, Zhou Z, Kim JH, Zhao J, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *J Diabetes.* 2018;10(7):589-99.