

# PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

---

## Dapagliflozina

Indicação: Diabetes Tipo 2

Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias  
e Excelência em Saúde – CCATES

Abril de 2019

2019. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM  
SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901 Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Dapagliflozina

**Indicação:** Dapagliflozina é indicada como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controle da glicemia em adultos com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).

**Caracterização da tecnologia:** Dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal e, ao reduzir a reabsorção renal de glicose leva à excreção urinária do excesso de glicose, proporcionando assim melhora do controle glicêmico.

**Pergunta:** A dapagliflozina é eficaz, efetiva e segura para o tratamento do DM2?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases eletrônicas Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e EMBASE. Após a realização da busca, foram recuperados 2747 artigos (incluindo duplicatas). Adicionalmente, foram consultadas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias da Saúde (ATS) para verificar suas recomendações sobre uso da dapagliflozina no tratamento do DM2. Tanto a etapa de avaliação dos títulos e resumos dos artigos quanto a de leitura na íntegra foram realizadas independentemente por dois avaliadores. Nos casos de divergências entre os mesmos um terceiro avaliador foi consultado. Para os artigos incluídos, foi realizada a extração das informações, assim como avaliação da qualidade metodológica, utilizando ferramentas validadas para cada tipo de estudo.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram identificados 12 estudos que avaliam eficácia: uma revisão sistemática (RS) e 11 ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III. Os seguintes resultados de eficácia foram observados:

- Dapagliflozina versus metformina XR: dapagliflozina nas doses de 10 mg e 50 mg foi mais eficaz para (1) redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e redução de peso corporal (1ECR);
- Dapagliflozina/metformina versus metformina: em geral, a associação foi mais eficaz que a metformina isolada (5 ECR e 1 RS);
- Dapagliflozina/insulina versus insulina: em geral, a associação foi mais eficaz que a insulina isolada (3 ECR e 1 RS);
- Dapagliflozina /glimpirida versus glimepirida: em geral, a associação foi mais

eficaz que a glimepirida isolada (1 ECR);

- Dapagliflozina/metformina/sulfonilureia versus metformina/sulfoniluréia: terapia tripla foi mais eficaz que a dupla (2 ECR);

Na maioria dos estudos, ao se associar a dapagliflozina aos tratamentos houve melhora da eficácia. Em relação ao perfil de segurança, na maioria dos estudos, a frequência de eventos adversos gerais e hipoglicêmicos (observados em 70% dos participantes) foi semelhante nos esquemas com dapagliflozina versus mesmos esquemas com placebo. No entanto, dois ECR descreveram maior frequência de eventos adversos relacionados a infecções urinária e genital no grupo em uso de dapagliflozina, se comparado ao placebo. Em geral, a taxas de descontinuação atribuíveis aos eventos adversos foram baixas em todos os grupos de tratamento estudados. Entretanto, um ECR descreveu três mortes relacionadas a disfunções cardíacas e 15 casos de neoplasia maligna nos grupos em uso de dapagliflozina. O único estudo que avaliou a dapagliflozina em monoterapia observou frequência similar de eventos adversos gerais, hipoglicêmicos e relacionados a infecções genitais e urinárias ao comparar com o uso de metformina XR.

**Breve justificativa para a recomendação:** As evidências científicas sobre a eficácia e segurança da dapagliflozina no tratamento da DM2 são limitadas e a qualidade dos estudos avaliados moderada. Além disso, o tempo de acompanhamento dos pacientes em alguns estudos foi curto, e todos os estudos incluídos foram financiados pelos fabricantes do medicamento.

**Recomendação:** Recomenda-se fracamente a utilização da dapagliflozina no tratamento da DM2 nas seguintes condições: (1) em monoterapia (maior eficácia em relação a metformina XR) (2) em associação com insulina (maior eficácia comparada à monoterapia com insulina), (3) em associação com metformina (maior eficácia comparada à monoterapia com metformina), (4) em associação com metformina e sulfonilureia (maior eficácia comparada à terapia com metformina e sulfonilureia). Considerando as evidências disponíveis, a dapagliflozina é recomendada fracamente no tratamento da DM2 quando o paciente apresenta controle glicêmico inadequado com outros medicamentos.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFE	Autorização de funcionamento da empresa
ADO	Antidiabéticos Orais
ANS	Agência Nacional de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BPF	Boas práticas de fabricação
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBPF	Certificado de boas práticas de fabricação
CCATES	Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde
CMED	Câmara de Regulação de Mercado de Preços
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DAPA	Dapagliflozina
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Desvio-padrão
EA	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FPG	Glicose Plasmática de Jejum
GJ	Glicemia de jejum
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
GIP	Peptídeo insulínico dependente de glicose
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IC 95%	Intervalo de Confiança com 95%
ICMS	Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IMC	Índice de Massa Corporal

LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAT	Microangiopatia trombótica
MET	Metformina
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Care and Excellence</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Commitee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PPG	Glicemia Pós Prandial
PTC	Parecer Técnico Científico
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde
RS	Revisão Sistemática
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SGLT-2	Antagonistas seletivas do cotransportador sódio-glicose 2
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU	Sulfonilureia
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UI	Unidades Internacionais
VAS	Escala Visual Analógica
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

**SUMÁRIO**

1. CONTEXTO	9
2. CONDIÇÃO CLÍNICA	11
2.1 Introdução	11
2.2 Aspectos fisiopatológicos e quadro clínico	11
2.3 Aspectos epidemiológicos	14
2.4 Diagnóstico	15
2.5 Tratamento	16
3. A TECNOLOGIA	21
3.1 Propriedades farmacodinâmicas	22
3.2 Propriedades farmacocinéticas	22
3.3 Aspectos econômicos	23
3.4 Comparadores disponíveis no SUS e saúde suplementar	24
4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	25
4.1 Critérios de inclusão e seleção de estudos	25
4.2 Bases de dados e estratégia de busca	27
4.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos	27
5. RESULTADOS	28
5.1 Resultados das buscas	28
5.2 Características dos estudos incluídos	29
5.3 Resultados de eficácia	46
5.4 Resultados de segurança	58
5.5 Qualidade das evidências	64
6. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE	66
7. RECOMENDAÇÕES	68
8. CONCLUSÕES	
9. REFERÊNCIAS	70

## 1. CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real (GARTLEHNER *et al.*, 2016.). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (PALMER e TORGERSON, 1999). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da dapagliflozina para tratamento do DM2. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da dapagliflozina quando comparada em monoterapia ou em associação (com metformina, sulfoniluréia ou insulina), quando comparada à metformina, sulfoniluréia ou insulina. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança da Dapagliflozina especificamente para Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), devendo considerar-se que a avaliação da dapagliflozina para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer. Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para

Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Este parecer possui caráter informativo, portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## **2. CONDIÇÃO CLÍNICA**

### **2.1 Introdução**

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica caracterizada, sobretudo, pela hiperglicemia, devido à resistência e redução da produção de insulina (GHARRAVI *et al.*, 2018; TAN *et al.*, 2018). A síndrome metabólica, composta por hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e pela própria resistência à insulina, é considerada uma precursora da DM2. Embora a predisposição genética esteja associada à doença, dieta e estilo de vida são os principais responsáveis pelo desenvolvimento da mesma (TAN *et al.*, 2018). Nesse contexto, a obesidade entre jovens é, atualmente, um fator de risco importante para a DM2, estando intrinsecamente atrelada ao sedentarismo e consumo de alimentos ricos em açúcares e gorduras e pobres em fibras (GRUNDY, 2012; SHIN *et al.*, 2013; WHO, 2016). O hábito de fumar e tempo desregulado de sono (inferior a seis horas) também estão ligados à redução da sensibilidade à insulina (SPIEGEL *et al.*, 2005; WHO, 2016). Vale ressaltar que mulheres que tiveram diabetes gestacional são mais predispostas a desenvolverem DM2 em alguma fase da vida, quando comparadas a mulheres que não apresentaram o quadro durante a gestação (TAN *et al.*, 2018; WHO, 2016). Com relação aos fatores genéticos, interações poligênicas, em sinergismo com os fatores ambientais supracitados, potencializam o risco de desenvolvimento da doença (BLASLOV *et al.*, 2018).

### **2.2 Aspectos fisiopatológicos e quadro clínico**

Os mecanismos que levam à resistência à insulina ainda não foram completamente elucidados. Sabe-se que o tecido adiposo é responsável pela secreção de hormônios, como as adipocinas e de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a resistência à insulina. Dessa forma, indivíduos obesos apresentam uma produção aumentada dessas substâncias. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e

de densidade muito baixa (VLDL) também estão envolvidas na fisiopatologia do DM2, contribuindo, respectivamente, para a redução da expressão da pró-insulina pelas células beta pancreáticas e para apoptose dessas células (RÖDER *et al.*, 2016). Alta ingestão de ácidos graxos parece reduzir a expressão de insulina e ativar vias inflamatórias, aumentando a produção de TNF, IL-1b e IL-6. O TNF, por exemplo, induz a fosforilação da porção serina do substrato do receptor de insulina-1, o que também ocasiona resistência à insulina (ZAND *et al.*, 2017). Paralelamente, ocorre redução da fosforilação da porção tirosina e, associados, esses fatores promovem internalização do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), com conseqüente redução do influxo celular de glicose (BLASLOV *et al.*, 2018).

Além disso, na DM2, o equilíbrio insulina/glucagon está comprometido. Assim, a supressão da produção de glicose pelo fígado não ocorre devidamente após influxo de glicose para veia porta (PETERSEN E SHULMAN, 2018). Portanto, dois mecanismos estão intrinsecamente ligados na resistência à insulina, a redução da supressão da produção de insulina e da recaptção de glicose pelos tecidos periféricos, principalmente pelos músculos esqueléticos, responsáveis pelo consumo da maior parte da glicose circulante (BLASLOV *et al.*, 2018). Como a glicemia está aumentada, ocorre aumento da produção de insulina pelas células beta pancreáticas. Nesse contexto, também é liberado o peptídeo amilina, importante na manutenção do metabolismo energético. Entretanto, quando em excesso, a amilina contrarregula a produção pancreática de insulina, bem como a absorção da glicose plasmática (KASPER E HARRISON, 2012).

Mecanismos mais recentes têm sido descritos como contribuintes para a fisiopatologia da DM2, envolvendo os sistemas gastrointestinal, excretor e nervoso. Os peptídeos gastrointestinais insulínico e peptídeo-1 semelhante ao glucagon (produzidos, respectivamente, pelas células K do intestino delgado proximal e pelas células L do intestino delgado distal), e também denominados incretinas, retardam o esvaziamento gástrico e a secreção de glucagon e estimulam a secreção de insulina (VILSBØLL E HOLST, 2004). Com relação ao sistema excretor, modelos experimentais mostram que camundongos com DM1 e DM2 apresentam alta capacidade de reabsorção de glicose, devido a uma maior expressão do co-transportador de sódio e

glicose 2 (SGLT-2) nos túbulos proximais renais, comparados a camundongos não diabéticos (KAMRAN *et al.*, 1997; NOONAN *et al.*, 2001). No que diz respeito à contribuição do sistema nervoso central, o controle hipotalâmico sobre a glicemia está inibido em pacientes com DM2 (BLASLOV *et al.*, 2018).

Dentre os sintomas clínicos, classicamente, tem-se polidipsia, poliúria, polifagia, perda de peso e dificuldade visual. Com a evolução e não controle adequado da doença, comorbidades importantes começam a se desenvolver, conforme descrito pelo Quadro 1.

**Quadro 1.** Principais comorbidades associadas com o desenvolvimento da DM2 não controlada e os respectivos sinais e sintomas.

Co-morbidade	Sinais e sintomas
Nefropatia diabética	Proteinúria, especialmente albuminúria, cujo doseamento é útil no diagnóstico. Elevação da creatinina sérica.
Neuropatia diabética	Dor, ardência e parestesia nos membros. Perda de sensibilidade. Hipotensão postural. Disautonomia gastrointestinal (disfagia, pirose e refluxo; diarreia e constipação intestinal). Disautonomia geniturinária (retenção urinária, retardo na percepção do enchimento vesical, esvaziamento vesical incompleto, infecções urinárias, ejaculação retrógrada, dor durante relação sexual).
Retinopatia diabética	Redução da acuidade visual. Focos hemorrágicos na retina. Em casos extremos, perda da visão.
Pé diabético	Amputações anteriores. Presença de úlceras e calos. Sinais de gangrena e / ou de inflamações e infecções (hiperemia, secreção purulenta, sensibilidade). Presença de artropatia de Charcot, caracterizada por edema, aquecimento da região, deformidades e pele intacta. Proeminências ósseas e redução da mobilidade articular.

Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares	Principal causa de óbito entre pacientes com DM2, caracteriza-se por desfechos como: <ul style="list-style-type: none"> <li>· obstruções coronarianas e isquemia miocárdica;</li> <li>· angina do peito;</li> <li>· AVCs (isquêmicos e hemorrágicos);</li> <li>· isquemia cerebral transitória.</li> </ul>
Doenças neuropsiquiátricas	Depressão e demência.

DM2 – diabetes mellitus tipo 2; AVCs – acidentes vasculares cerebrais.

Fonte: MILECH et al. 2016; WHO, 2010

### 2.3 Aspectos epidemiológicos

Uma revisão sistemática aponta que, em 2015, havia cerca de 415 milhões de pessoas com DM (1 e 2) no mundo, das quais 5 milhões morreram devido às complicações da doença. Devido ao crescimento e envelhecimento populacional, aumento das taxas de urbanização e da obesidade e sedentarismo, bem como aumento de sobrevivência dos diabéticos, em decorrência de evoluções no controle da doença, o número de diabéticos tende a chegar a 642 milhões em 2040 (OGURTSOVA *et al.*, 2017). Cerca de 80% dos casos de DM estão concentrados nos países em desenvolvimento. Nos últimos anos, tem-se observado um aumento da associação entre DM2 e indivíduos jovens obesos nesses países, fato explicado pela mudança do estilo de vida da população (ATLAS, 2012). Em 2013, a Federação Internacional de Diabetes apontou o Brasil como quarto colocado entre os países com o maior número de diabéticos, apresentando cerca de 11,9 milhões de portadores da doença (cerca de 5,9% da população brasileira na época) (BERTOLDI *et al.*, 2013).

A DM2, especificamente, é considerada uma epidemia e corresponde a, aproximadamente, 90% de todos os casos de DM geral a nível mundial. Um importante agravante da doença é que cerca de 50% dos seus portadores desconhecem sua situação clínica, o que inviabiliza e atrasa o diagnóstico (CHO *et al.*, 2018). Assim, a incidência da DM2 em grandes populações é difícil de ser determinada,

pois requer seguimento prolongado, com medições periódicas de glicemia. Dessa forma, na literatura, são mais facilmente encontrados dados relacionados à incidência da DM1, devido à rapidez das manifestações clínicas. O estudo mais abrangente sobre a prevalência de DM2, no Brasil, foi realizado em 1988 em nove capitais brasileiras, quando se estimou uma prevalência de 7,4% em adultos com idade entre 30 e 69 anos (MALERBI E FRANCO, 1992). Costa e colaboradores (2017) mostraram que a incidência de DM2 sem complicações no Brasil, em 2008, foi de 245,1 casos entre homens e 246,2 casos entre mulheres para cada 100 mil habitantes. Dentre os casos com complicação, houve uma maior incidência pé diabético (137,7 homens e 183,4 mulheres para cada 100 mil habitantes), seguido de neuropatia diabética (137,7 homens e 183,4 mulheres para cada 100 mil habitantes). Com relação à mortalidade, constatou-se um risco relativo igual à 2, associado à DM2, na faixa etária de 30 a 69 anos e risco relativo igual a 1 até 29 e após os 70 anos. Indivíduos que passaram por amputação prévia de membros apresentaram risco relativo de morte mais elevado, 4,4 para homens e 5,4 para mulheres (COSTA *et al.*, 2017).

Além das complicações supracitadas, a doença cursa com comorbidades cardio e cerebrovasculares, as quais possuem elevada morbidade. Muitas vezes, estas são contadas como causa da morte nos obituários, o que leva a uma subestimação da mortalidade associada à DM2. Ainda assim, estima-se que seja a doença seja a quinta principal causa de morte no mundo e corresponda a 5,2% de todos os óbitos. Parcela importante destes óbitos ocorrem em faixas etárias que contribuem economicamente para a sociedade, gerando grande impacto socioeconômico (ROGLIC *et al.*, 2005).

## 2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença é simples e baseia-se em três critérios: glicemia superior a 200 mg/dL de sangue a qualquer hora do dia (denominada glicemia casual), acompanhada de sinais clínicos como poliúria, polidipsia e eventual perda de peso; glicemia superior a 200 mg/dL, após duas horas da ingestão de 75 gramas de glicose; glicemia de jejum superior a 126 mg/dL. Neste último caso, a mensuração da glicemia deve ser repetida no dia seguinte, para confirmação, exceto em casos em que o

paciente apresente sinais e sintomas típicos de DM (MILECH *et al.*, 2016).

O doseamento de hemoglobina glicada, apesar de apresentar um custo mais elevado, também é útil no diagnóstico, uma vez que reflete a concentração de glicose sanguínea por um período de semanas anteriores ao momento de realização do exame. Neste caso, valores acima de 7% são considerados compatíveis com diagnóstico de diabetes e entre 5,7% e 6,4%, de pré-diabetes. No entanto, é importante mencionar que, em muitos casos, DM2 não apresenta sintomas nas fases iniciais, devido a um desenvolvimento gradual da hiperglicemia. Assim, muitos pacientes procuram por assistência médica quando complicações avançadas já estão presentes, como perda de visão, gangrena de membros de extremidades e alterações cardiovasculares (WHO, 2016).

## 2.5 Tratamento

A educação nutricional em diabetes e as atividades físicas regulares foram as primeiras formas de terapias propostas para o controle da DM2 e permanecem como importantes formas de tratamento, mesmo quando se empregam estratégias farmacológicas (com medicamentos). Com o aumento da incidência e prevalência da doença, em função da mudança do estilo de vida e da maior longevidade da população, a partir de 1960, houve um amplo desenvolvimento da produção de insulina e de agentes hipoglicemiantes não insulínicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; BLASLOV *et al.*, 2018).

### 2.5.1 Terapias farmacológicas

A escolha dos fármacos administrados no tratamento da DM2 deve levar em consideração a presença de outras doenças crônicas e possíveis interações medicamentosas. Além disso, o custo, efeitos adversos e posologia impactam diretamente na adesão ao tratamento, devendo também ser avaliados. A hipoglicemia é um dos principais efeitos adversos dos medicamentos para DM2, havendo necessidade de acompanhamento e ajuste de doses, sobretudo no início do

tratamento. Além disso, a monitorização terapêutica constante é essencial no caso de pacientes com insuficiência renal primária ou secundária à diabetes (nefropatia diabética) (TAN *et al.*, 2018). De maneira geral, como primeira linha, indica-se a metformina; segunda linha, as sulfonilureias e terceira linha, a insulina exógena (TAN *et al.*, 2018; WHO, 2010). É importante ressaltar que, em muitos casos, devido à perda gradual da secreção de insulina, faz-se necessário combinar antidiabéticos orais e insulina exógena. Nesses casos, deve-se acompanhar os níveis de glicemia capilar e HbA1c, para adequada titulação da insulina (INZUCCHI *et al.*, 2012).

Alguns fatores devem ser cuidadosamente avaliados para a escolha dos medicamentos empregados na farmacoterapia da DM2, como níveis de glicemia e HbA1c, eficácia e custo do medicamento, efeitos adversos, presença de comorbidades e estado geral do paciente (quadro clínico, idade, peso) (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

#### a. Biguanidas

A classe das biguanidas engloba a metformina, fármaco mais prescrito para tratamento da DM2, especialmente em casos de monoterapia. A metformina é muito indicada para pacientes diabéticos acima do peso. Basicamente, o fármaco atua aumentando a recaptção de glicose sanguínea, inibindo a gliconeogênese (produção de glicose) e glicogenólise (quebra de glicogênio em glicose) e melhorando a sensibilidade à insulina (LIN *et al.*, 2018; RODBARD *et al.*, 2007). Estudos mostram que a metformina também auxilia na perda de peso e redução dos níveis séricos de LDL e triglicerídeos. Entretanto, o fármaco não exerce ação direta sobre as células beta pancreáticas (TAN *et al.*, 2018).

#### b. Sulfonilureias

As sulfonilureias induzem a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, que, portanto, devem estar funcionais (TAN *et al.*, 2018). Trata-se de uma classe de fármacos seguros e baratos, mas que causam hipoglicemia recorrentemente, especialmente os de primeira geração, como clorpropamida, cujo uso é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na tentativa de minimizar a hipoglicemia secundária ao uso desses fármacos, em 1984, foram lançadas as

sulfonilureias de segunda geração, glipizida e glicazida, e, posteriormente, a glimepirida, de terceira geração (LEVINE, 1984).

#### c. Insulina

A administração subcutânea de insulina é indicada no tratamento da DM2 somente quando não é possível, com a utilização de hipoglicemiantes orais disponíveis, manter os níveis séricos de glicose e HbA1c dentro dos valores preconizados para diabéticos. Dessa forma, a insulina pode ser combinada a esses fármacos ou utilizada em monoterapia (TAN *et al.*, 2018). O principal problema na utilização da insulina é a baixa adesão e administração incorreta. Assim, é necessário um trabalho de educação em diabetes, a fim de evitar que a administração do hormônio seja omitida, realizada em excesso ou inadequadamente. No caso de pacientes idosos, pode ser necessário que um cuidador seja responsável pelas injeções de insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Estudos clínicos têm sido desenvolvidos para caracterizar a farmacocinética e farmacodinâmica de formulações de insulina oral, o que reduziria as taxas de abandono e administração incorreta do medicamento (GEDAWY *et al.*, 2018).

#### d. Tiazolidinedionas

O grupo das tiazolidinedionas atua como agonista do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo, promovendo aumento da sensibilidade dos músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo à insulina. Além disso, as tiazolidinedionas atuam sobre células beta pancreáticas viáveis, induzindo a secreção de insulina (DEFRONZO *et al.*, 2013; MILECH *et al.*, 2016). Esse grupo de fármacos foi desenvolvido para ter um efeito hipoglicemiante similar, porém mais duradouro que o da metformina. Entretanto, o uso da troglitazona, o primeiro fármaco da classe, foi proibido nos Estados Unidos, pelo *Food and Drug Administration* (FDA), devido à indução de insuficiência hepática em pacientes com DM2 (KENDALL, 2006). No Brasil, o registro da rosiglitazona foi cancelado, pois a utilização do fármaco foi associada a um aumento de eventos cardiovasculares. Atualmente, a ANVISA permite a comercialização da pioglitazona, que está sobre monitoramento para análise da relação custo/benefício e

de eventos adversos. Nesse contexto, a farmacovigilância exerce um papel fundamental para análise de efeitos adversos (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

#### e. Gliptinas

Ao inibir a enzima dipeptidil peptidase-4, os fármacos desse grupo prolongam a meia-vida dos peptídeos tipo glucagon 1 (GLP-1) e insulínico dependente de glicose (GIP) (BLASLOV *et al.*, 2018; TAN *et al.*, 2018), ou seja, possuem um efeito incretinomimético. Dessa forma, há aumento da produção de insulina pelas células beta pancreáticas e redução da produção de glucagon pelas células alfa pancreáticas (RICHTER *et al.*, 2008). Como se trata de uma classe nova de fármacos, os efeitos adversos promovidos pelas gliptinas ainda não foram bem estabelecidos (BRUNTON, 2014). No entanto, efeitos adversos gastrointestinais, comuns durante o uso de análogos de incretinas raramente são relatados durante o uso das gliptinas. Por outro lado, aparentemente, há uma associação da utilização da mesma com infecções respiratórias, urinárias e, eventualmente, cefaleia. As gliptinas disponíveis comercialmente são linagliptina, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

#### f. Análogos do GLP-1

Os análogos do GLP-1, nomeadamente, exenatida, liraglutida, dulaglutida, lixisenatida, albiglutida e semaglutida, induzem a secreção de insulina e inibem a secreção de glucagon e a gliconeogênese (QUIANZON e CHEIKH, 2012). No entanto, o mecanismo de ação desses fármacos ainda não foi elucidado. Apesar de não serem tão bem tolerados quanto as gliptinas, os análogos do GLP-1 controlam melhor os níveis de HbA1c e promovem perda de peso, além de apresentarem efeitos secundários cardio e neuroprotetores (HAUSENLOY E YELLON, 2008; STONEHOUSE *et al.*, 2012). Uma desvantagem importante é a via de administração subcutânea, que apresenta as mesmas limitações citadas no subtópico referente à insulina e o custo elevado, em comparação à insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

#### g. Gliflozinas

Antagonistas seletivas do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), as gliflozinas aumentam a excreção de glicose pelos túbulos renais, reduzindo a glicemia (BLASLOV *et al.*, 2018; KALRA, 2014). Uma vantagem deste grupo é o fato de atuar em um mecanismo alternativo à produção e sensibilidade à insulina, representando um mecanismo complementar aos fármacos citados anteriormente (INZUCCHI *et al.*, 2015). Entretanto, a administração do mesmo deve ser monitorada em pacientes sob uso crônico de diuréticos, e está associada a uma maior incidência de infecções urinárias e proliferação fúngica em órgãos genitais, sobretudo em mulheres (TAN *et al.*, 2018). No Brasil, canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina possuem registros aprovados pela Anvisa (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

#### h. Terapia combinada

Para um controle mais efetivo da glicemia e/ou redução da dose de um fármaco pouco tolerado, a terapia combinada é muito utilizada. Atualmente, uma combinação bastante empregada é a da insulina exógena com hipoglicemiantes orais. (TAN *et al.*, 2018).

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Via de administração:** Oral

**Nome comercial:** Forxiga<sup>®</sup>, Dapagliflozina

**Fabricante:** Astrazeneca do Brasil LTDA

**Apresentação:** Comprimidos revestidos de 5 mg e 10mg.

**Registro do medicamento:** Dapagliflozina foi licenciado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em janeiro de 2014 e pela *European Medicines Agency* (EMA) em novembro de 2012 para o tratamento da DM2.

**Registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):** O medicamento Forxiga<sup>®</sup> (Dapagliflozina) teve seu primeiro registro deferido no Brasil em 01/07/2013, sob o número 101800404, sendo a empresa detentora do registro a Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Atualmente, o detentor do registro é Astrazeneca do Brasil LTDA, que registrou o medicamento em 17/05/2017, sob o número 116180259. A validade do registro é até 07/2023 (ANVISA, 2019).

**Indicação aprovada na ANVISA segundo a bula:** Dapagliflozina é indicada para melhora do controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metformina, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia, um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina), metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado. Dapagliflozina não é indicada para tratamento de DM1, cetoacidose diabética, e não deve ser usada por pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

**Reações adversas:** As reações adversas mais comumente reportadas que levaram à interrupção do tratamento e relatados em pelo menos três pacientes que utilizaram Forxiga 10 mg foram insuficiência renal, diminuição da depuração da creatinina, o aumento da creatinina no sangue, infecções do trato urinário e infecção micótica vulvovaginal.

As reações adversas relatadas em estudos placebo-controlados relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes tratados com Forxiga 10 mg, em monoterapia ou em combinação, foram: Reação comum: infecção genital, infecção no trato urinário, dor nas costas, polaciúria, poliúria.

Reação rara: cetoacidose diabética.

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): erupção cutânea.

Fasciíte necrosante do períneo (Gangrena de Fournier) e distúrbios da pele e tecido subcutâneo têm sido relatadas como reações adversas durante o período de pós-comercialização de Forxiga.

### 3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) renal humano, o principal transportador responsável pela reabsorção da glicose renal. Melhora o controle glicêmico por redução da reabsorção renal da glicose levando à excreção urinária do excesso de glicose. A excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento. A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da taxa de filtração glomerular (TFG) e, por isso, em pessoas saudáveis com glicose normal, dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia (ANVISA, 2019; EMA, 2018).

### 3.2 Propriedades farmacocinéticas

Dapagliflozina é disponibilizada para uso por via oral em adultos e a dose recomendada é de 10 mg, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, na presença ou ausência de alimentos. Para pacientes em risco de depleção de volume devido a condições coexistentes é recomendada uma dose inicial de 5 mg. As doses iniciais recomendadas de dapagliflozina e metformina, quando usados como terapia de combinação inicial, é de dapagliflozina 10 mg mais metformina 500 mg uma vez ao dia. A eficácia da dapagliflozina é dependente da função renal e, por isso, não deve ser

utilizado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. A dapagliflozina não é recomendada em pacientes pediátricos e adolescentes, por não ter segurança e eficácia estabelecida nesses grupos (ANVISA, 2019; EMA, 2018).

A dapagliflozina é rapidamente absorvida após a administração oral e as concentrações plasmáticas máximas de dapagliflozina (C<sub>max</sub>) são usualmente alcançadas dentro de 2 horas após a administração em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta da dapagliflozina após a administração da dose de 10 mg é de 78%, e a meia-vida plasmática terminal média (t<sub>1/2</sub>) é de 12,9 horas após uma dose oral única de 10 mg em indivíduos sadios. A dapagliflozina e os metabólitos relacionados são eliminados principalmente via excreção urinária, e em menor proporção nas fezes (ANVISA, 2019; EMA, 2018).

### 3.3 Aspectos econômicos

De acordo com a bula do fabricante do produto, a posologia recomendada é de 10mg uma vez ao dia, o que corresponderá a 30 comprimidos mensais de 10mg, exceto em pacientes em risco de depleção de volume (ANVISA, 2019). Para estimar o custo do tratamento com dapagliflozina foram considerados os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 29 de janeiro de 2019, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e ICMS de 18% (ANVISA, 2018).

O custo anual com dapagliflozina, em monoterapia, para o tratamento do DM2 está apresentado no **Quadro 2**.

**Quadro 2.** Estimativa de custo da Dapagliflozina para o tratamento, em monoterapia, da DM2.

Medicamento(Laboratório)	Apresentação	Preço por unidade (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
FORXIGA (ASTRAZENECA)	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	47,39	1137,36
FORXIGA (ASTRAZENECA)	10 MG COM REV CT	94,78	1137,36

	BL AL/AL X 30		
FORXIGA (ASTRAZENECA)	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 14	44,22	1149,72
FORXIGA (BRISTOL-MEYERS)	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	47,38	1137,12
FORXIGA (BRISTOL-MEYERS)	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	94,78	1137,36
FORXIGA (BRISTOL-MEYERS)	10 MG COM REV CT BL AL/AL X 14	44,22	1149,72

### 3.4 Comparadores disponíveis no SUS e saúde suplementar

Os medicamentos comparadores que estão disponíveis no SUS, ou seja, o arsenal terapêutico para o tratamento com DM2 segundo a RENAME 2019 engloba (BRASIL, 2018): cloridrato de metformina comprimidos de 500mg e 850mg (classe das biguanidas); glibenclamida comprimido de 5mg (classe das sulfoniluréias); gliclazida comprimido de 30mg, 60mg e 80mg (classe das sulfoniluréias); insulina humana NPH solução injetável de 100UI/mL; e insulina humana regular solução injetável de 100UI/mL. No âmbito da saúde suplementar tais medicamentos estão disponíveis desde que o uso seja durante a internação hospitalar, como estabelecido pela ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar).

O uso de tais medicamentos no SUS é orientado pelo Caderno de Atenção Básica de número 36 do ano de 2013, que trata da diabetes mellitus. Segundo esse documento, em linhas gerais, após o paciente não responder ao tratamento não medicamentoso, as etapas a serem seguidas, conforme necessidade são: metformina como primeira linha, associação de metformina e sulfoniluréias (glibenclamida ou gliclazida) como segunda linha e, por fim, a inserção das insulinas (regular e NPH) como a terceira linha de tratamento para DM2. Para realizar as estimativas de custo médio anual de tratamento, foram adotados os seguintes parâmetros: 2550mg/dia para a metformina (dose máxima permitida), 20mg/dia para glibenclamida (dose máxima permitida), 320mg/dia para gliclazida (dose máxima permitida), insulina NPH e

insulina regular 1 frasco/mês cada (validade do produto após aberto, e que contempla as doses usuais para DM2). Os valores em reais dos custos dos tratamentos aplicados foram os disponibilizados pela CMED da ANVISA, publicados em 24 de abril de 2019, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18% (ANVISA, 2018). Tais informações então descritas no **Quadro 3** a seguir.

**Quadro 3.** Estimativa de comparadores em relação à linagliptina que estão disponíveis no SUS para tratamento da DM2.

Medicamento (Laboratório)	Apresentação	Preço por unidade (R\$)	Custo anual do tratamento (R\$)
METFORMINA - MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA	500 MG COM REV CX BL AL PLAS INC X 30	8,25	301,13
METFORMINA - MERCK S/A	850 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	10,75	392,34
GLIBENCLAMIDA - CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	6,68	243,82
GLICLAZIDA - EMS S/A*	30 MG COM LIB PROL CT BL AL PVDC BCO LEIT X 30	13,84	168,39
GLICLAZIDA - EMS S/A*	60 MG COM LIB PROL CT BL AL PVDC BCO LEIT X 30	27,67	337,63
INSULINA REGULAR (HUMULIN R) - ELI LILLY DO BRASIL LTDA	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML	36,63	439,56
INSULINA NPH (HUMULIN N) - ELI LILLY DO BRASIL LTDA	100 UI/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	36,63	439,56

\* Não foi encontrada na CMED a apresentação de gliclazida 80 mg, sugerida pelo Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde.

#### 4. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

##### 4.1 Critérios de inclusão e seleção de estudos

O presente Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da Dapagliflozina no tratamento do DM2. Para sua elaboração, estabeleceu-se uma pergunta, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 4**.

**Pergunta:** Dapagliflozina é eficaz, efetiva e segura para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2?

**Quadro 4.** Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

<b>P</b>	<b>População</b>	Adultos com diabetes do tipo 2.
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Dapagliflozina em monoterapia ou em associação (metformina e/ou sulfoniluréia e/ou insulina).
<b>C</b>	<b>Comparadores</b>	Metformina e/ou sulfoniluréia e/ou insulina.
<b>O</b>	<b>(Outcomes) Desfechos</b>	Desfechos relevantes de efetividade clínica e segurança.
<b>S</b>	<b>(Study) Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III ou IV, ECR abertos e estudos de coorte.

Para a intervenção dapagliflozina em monoterapia, qualquer um dos comparadores foi aceito (metformina, sulfoniluréia, insulina, e suas possíveis combinações). Contudo, para cada uma das intervenções da dapagliflozina associada a outro medicamento, só foi incluído caso o grupo comparador fosse o(s) mesmo(s) medicamento(s) da associação, como exemplos: dapagliflozina associada à metformina, comparado à metformina em monoterapia; e dapagliflozina associada à metformina e insulina, comparado à metformina associada à insulina. Essa opção metodológica foi estabelecida de modo a compreender a adição de dapagliflozina em comparação a uma terapia existente, como a adição de dapagliflozina à metformina frente a monoterapia com metformina.

Os critérios de inclusão dos estudos foram RS com ou sem meta-análise, ECR que não estivessem contemplados nas meta-análises incluídas e que fossem de fase III ou IV, e estudos de coorte nos quais o medicamento dapagliflozina tenha sido utilizado em monoterapia para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de DM2.

Foram excluídos estudos in vitro ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, estudos caso-controle, relatos de caso, opiniões de especialistas ou aqueles com comparador diferente (metformina e/ou sulfoniluréia e/ou insulina) ou

população diversa do previsto nos critérios de inclusão. Todas as publicações foram revisadas, e as identificadas como sendo de relevância para a elaboração deste PTC, foram incluídas neste documento.

#### 4.2 Bases de dados e estratégia de busca

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Embase, LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde , BVS) e Biblioteca Cochrane. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **APÊNDICE ÚNICO**. Adicionalmente foram realizadas buscas manuais de publicações e de ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov nas referências bibliográficas das publicações avaliadas na íntegra.

#### 4.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

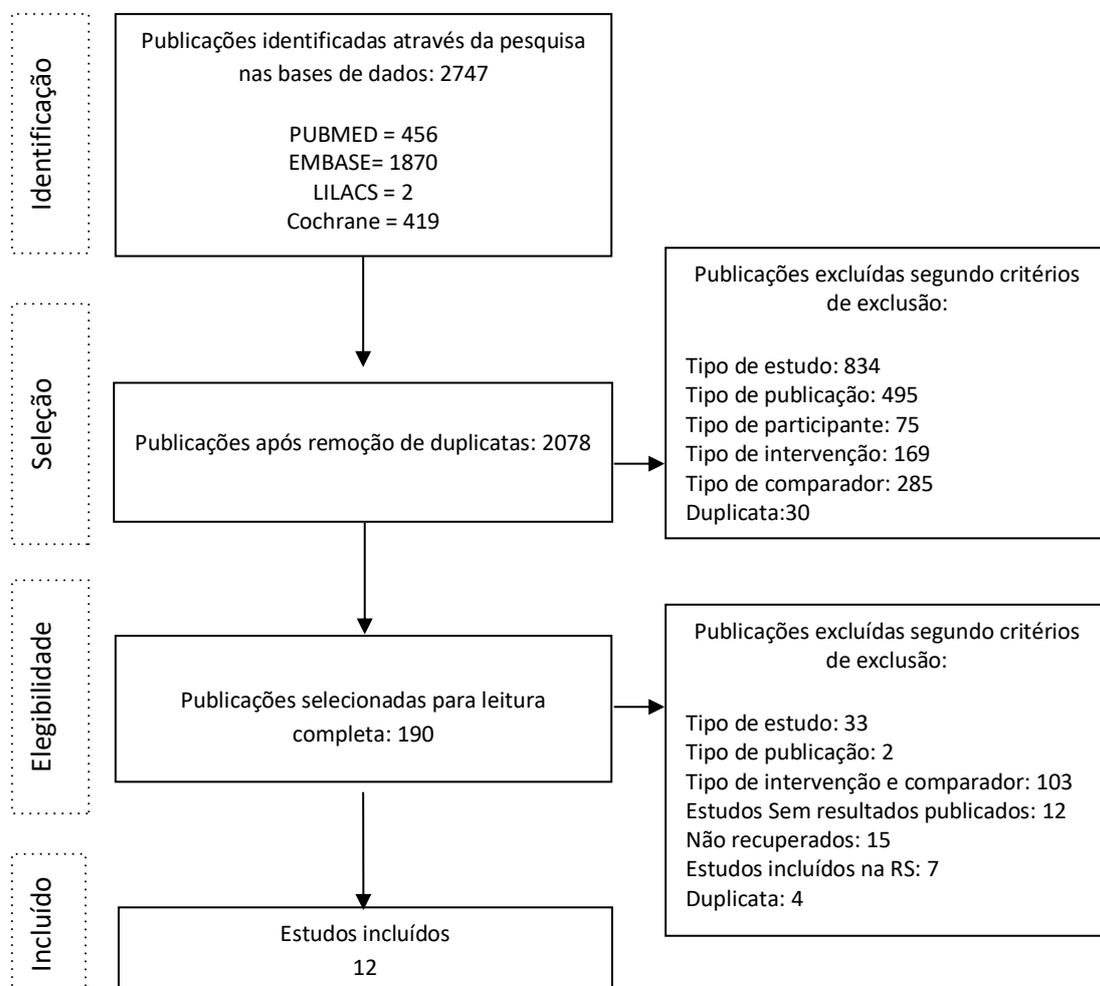
A qualidade da revisão sistemática incluída foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 (SHEA *et al.*, 2017), que apresenta 16 perguntas cujas respostas podem ser “Sim”, “Não” e para alguns casos “Sim parcial” e “Não se aplica”. Além de avaliar a totalidade das respostas, o Amstar2 preconiza que alguns domínios apresentam maior criticidade.

Os ensaios clínicos incluídos neste PTC foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011). Os ensaios clínicos incluídos apresentaram qualidade moderada, embora em todos tenha sido declarado conflito de interesse dos pesquisadores por estarem empregados nas indústrias farmacêuticas e ou serem financiados por elas. Assim, todos os estudos foram classificados com “alto risco de viés” ao considerar o critério outros vieses.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados das buscas

Após a realização da busca nas bases de dados MEDLINE, Embase, LILACS e Cochrane, realizada em 19/02/2019, 2747 publicações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Dois revisores independentes selecionaram 190 estudos para leitura na íntegra, aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Das 190 publicações, 12 estudos foram incluídos neste PTC (**Figura 1**).



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos

Foram incluídos 12 estudos neste PTC: uma revisão sistemática e 11 ensaios

clínicos randomizados (ECR) de fase III que avaliaram a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com DM2. Esses estudos estão listados no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Estudos incluídos neste PTC

	<b>Estudo</b>	<b>Desenho</b>
1	Sun et al., 2014	Revisão sistemática com Metanálise
2	Henry et al., 2018	ECR fase III
3	Yang et al., 2018	ECR fase III
4	Yang et al., 2016	ECR fase III
5	Grandy et al., 2015	ECR fase III
6	Matthaei et al., 2015a; Matthaei et al., 2015b	ECR fase III e sua extensão
7	Grandy et al., 2014a; Grandy et al., 2014b	ECR fase III e sua extensão
8	Bailey et al., 2014	ECR fase III
9	Schumm-draeger et al., 2014	ECR fase III
10	Strojek et al., 2014	ECR fase III
11	Bailey et al., 2010	ECR fase III
12	List et al., 2009	ECR fase III

## 5.2 Características dos estudos incluídos

### *Revisão sistemática*

#### **Sun et al., 2014**

Sun e colaboradores (2014) realizaram uma revisão sistemática, para determinar a eficácia da dapagliflozina combinada com medicamentos antidiabéticos convencionais (metformina ou insulina) em pacientes adultos com DM2. Foram

incluídos ECR com duração de acompanhamento maior que 8 semanas, que avaliaram pacientes adultos com DM2 (idade > 18). Os estudos deveriam analisar a eficácia da dapagliflozina combinada com medicamentos antidiabéticos convencionais e deveriam apresentar placebo combinado com antidiabéticos convencionais como comparadores. HbA1c, glicemia de jejum e peso corporal deveriam ser mensurados como resultados. Os ECRs que avaliaram a dapagliflozina em monoterapia e os que empregaram apenas placebo como grupo controle também foram excluídos. No total, oito ECR foram incluídos na revisão e avaliaram as comparações: (1) 10 mg de dapagliflozina mais metformina versus placebo mais metformina; (2) 10 mg de dapagliflozina mais insulina versus placebo mais insulina; (3) e outras combinações de dapagliflozina com glimepirida, pioglitazona e sitagliptina, para as quais neste relatório não foram descritos os resultados por não fazer parte da intervenção avaliada.

Os desfechos de eficácia utilizados foram: nível glicêmico (medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicose plasmática em jejum (FPG)) e peso corporal.

**Limitações:** Os ECRs incluídos nesta revisão, embora tenham grande população e descrição clara dos critérios de seleção, são estudos patrocinados pela indústria farmacêutica. Além disso, avaliou-se poucos desfechos para eficácia da dapagliflozina. Outro ponto importante é que a revisão sistemática não avaliou a segurança da dapagliflozina.

**Quadro 6.** Características da revisão sistemática incluída

Estudo	Estudos incluídos	Intervenção	Desfechos de eficácia	Desfechos de segurança
Sun et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Bailey et al., 2013;</li> <li>● Bolinder et al., 2012;</li> <li>● Bolinder et al., 2014;</li> <li>● Henry et al., 2012;</li> </ul>	Dapagliflozina + metformina  Dapagliflozina + insulina	Nível glicêmico (medido por HbA1c e glicose plasmática em jejum (FPG)); Peso corporal.	-

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ljunggren et al., 2012;</li> <li>● Wilding et al., 2009;</li> <li>● Wilding et al., 2012;</li> <li>● Wilding et al., 2014</li> </ul>			
--	---	--	--	--

*Ensaio clínico de fase III*

**Henry et al., 2018**

Henry e colaboradores (2018) realizaram um estudo duplo cego, randomizado, em 34 centros nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar os efeitos da dapagliflozina comparado ao placebo quando adicionados a doses estáveis de metformina em monoterapia e insulina (com ou sem outros ADO), em pacientes com controle glicêmico inadequado. Foram incluídos adultos (com idade entre 18 e 75 anos) com DM2 tratados com dose estável de metformina (1500 mg / dia) ou dose estável de insulina (30 U / dia) por pelo menos 8 semanas antes da triagem, pacientes com HbA1c entre 7,5% e 10,5%, índice de massa corporal (IMC) 45 kg / m<sup>2</sup>, concentração de peptídeo C 1,5 ng / mL. Os pacientes tiveram que demonstrar 70% de conformidade com o dispositivo CGM durante o período inicial do estudo, incluindo calibrações periódicas do dispositivo e verificação de leitura de glicose de acordo com as especificações do fabricante. Como critérios de exclusão foram estabelecidos: pacientes com história vascular (por critério do investigador), história de diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética nos últimos 12 meses, cirurgia bariátrica ou cirurgia de colo, câncer de bexiga, hipotensão ortostática nos últimos 6 meses, hipertensão não controlada, ou 2 episódios de hipoglicemia nos últimos 12 meses, uso prévio, nos últimos 3 meses, de algum medicamento que afetasse metabolismo da glicose (por exemplo, glicocorticóides) ou qualquer medicamentos de perda de peso sem receita ou de venda livre. O estudo consistiu em um período de triagem de 1 semana, um período de introdução de 2 semanas, um período de tratamento de 4 semanas e um

período de acompanhamento de 1 semana.

**Limitações:** Período de tratamento demasiadamente curto para avaliação de desfechos de eficácia e segurança (4 semanas), bem como o número de pacientes incluídos. O estudo descreve que os participantes poderiam estar em uso de outros hipoglicemiantes orais, entretanto estes não foram descritos nem os resultados estratificados por esse grupo de pacientes. Os autores declararam conflitos de interesse devido a atuações como consultores, empregados e pesquisadores financiados por indústrias farmacêuticas (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Elcelyx Therapeutics, Intarcia Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, Alere e Intarcia Therapeutics, AstaMed, Eli Lilly and Company, Hitachi, Lexicon, ViaCyte, Dexcom, Insulet, Mannkind, Novo Nordisk, Sanofi e Valeritas).

#### **Yang et al., 2018**

Yang e colaboradores (2018) realizaram ECR fase 3, multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e eficácia da dapagliflozina associada a insulina, com ou sem outros antidiabéticos orais, em doentes asiáticos com DM2 controlado inadequadamente. O estudo foi desenvolvido em 28 locais na Ásia (21 na China, cinco na Coreia do Sul, e dois em Cingapura). Foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com DM2 inadequadamente controlados (HbA1c entre  $\geq 7,5\%$  e  $\leq 11,0\%$  durante o rastreamento e inclusão; HbA1c entre  $\geq 7,5\%$  e  $\leq 10,5\%$  14 dias antes da randomização) com dose  $\geq 20$  UI de insulina injetável por pelo menos 8 semanas antes da inclusão e com um índice de massa corporal (IMC)  $\leq 45$  kg / m<sup>2</sup>. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: receber mais de dois antidiabéticos orais dentro de 6 semanas antes da inscrição; sintomas de diabetes mal controlada; condições de glicosúria renal congênita; história de diabetes mellitus tipo 1, diabetes insipidus ou cetoacidose diabética; um evento cardiovascular dentro de 3 meses antes da triagem; ou doença renal instável ou que progride rapidamente. Os pacientes elegíveis entraram em um placebo-cego de 6 semanas, período de introdução controlado.

Durante este período, os pacientes foram instruídos sobre dieta e exercício físico de acordo com as diretrizes locais, e foram obrigados a manter doses de insulina tão estáveis quanto possível. Após este período, os pacientes foram randomizados 1:1 para dapagliflozina 10 mg ou placebo para avaliar as alterações em 24 semanas na HbA1c (desfecho primário), glicemia de jejum (FPG), peso corporal, dose diária total de insulina e pressão sistólica. Os resultados foram estratificados para pacientes em uso apenas de insulina ou insulina + outros antidiabéticos orais.

**Limitações:** Os autores declaram conflitos de interesse devido ao financiamento pela indústria farmacêutica AstraZeneca. A curta duração do estudo (24 semanas) não permite avaliar a durabilidade dos efeitos observados. Além disso, o estudo apresenta população específica (estudo multicêntrico mas compreendeu apenas população asiática).

#### **Yang et al., 2016**

Yang e colaboradores (2016) avaliaram a eficácia e segurança do uso de dapagliflozina na população asiática por meio de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo cego de 24 semanas. O estudo incluiu pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade) com DM2 inadequadamente controlados (HbA1c entre 7,5% e 11,0% durante o rastreamento e inclusão; HbA1c entre 7,5% e 10,5% 14 dias antes da randomização) com dose  $\geq 20$  UI de insulina injetável por pelo menos 8 semanas antes da inclusão e com um índice de massa corporal (IMC)  $\leq 45$  kg / m<sup>2</sup>. Exclusão: receber mais de dois antidiabéticos orais dentro de 6 semanas antes da inscrição; sintomas de diabetes mal controlada; condições de glicosúria renal congênita; história de diabetes mellitus tipo 1, diabetes insipidus ou cetoacidose diabética; um evento cardiovascular dentro de 3 meses antes da triagem; ou doença renal instável ou que progride rapidamente. Pacientes elegíveis participaram de uma fase inicial controlada por placebo de 6 semanas. Durante este período, os pacientes foram instruídos sobre dieta e exercício e instruídos a manter as doses de insulina tão

estáveis quanto possível. Ao final do período de introdução, os pacientes foram randomizados (estratificados apenas por insulina ou insulina + ADO [s]). Pacientes com controle glicêmico inadequado poderiam permanecer no estudo e eram elegíveis para receber doses resgate de insulina. Quatro (2,9%) pacientes do grupo dapagliflozina e 15 (11,3%) do grupo placebo receberam terapia de resgate durante o período de tratamento. 94,9% dos pacientes randomizados completaram o período de tratamento, sendo a ocorrência de eventos adversos (3,3%) a principal razão para a descontinuação do estudo.

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica AstraZeneca.

#### **Grandy et al., 2015**

Grandy e colaboradores (2015) realizaram ECR de fase IIIb de 24 semanas, internacional, multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo teve um período de entrada de placebo de 8 semanas e um período de extensão de 28 semanas (NCT01392677), que ocorreu nos EUA. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança da dapagliflozina em um regime de terapia tripla (dapagliflozina + metformina + sulfonilureia) em comparação com placebo em pacientes inadequadamente controlados com metformina (MET) e sulfonilureia (SU). Foram incluídos adultos (com idade  $\geq 18$  anos) com DM2 em terapia de combinação de dose estável de MET  $\geq 1500$  mg / dia e dose máxima tolerada (pelo menos metade da dose máxima) de SU por pelo menos 8 semanas antes da inscrição e controle glicêmico inadequado [HbA1c  $\geq 7,0$  e  $\leq 10,5\%$  (53-91 mmol / mol)] na randomização. Dentre os critérios de exclusão, estão: diagnóstico de diabetes tipo 1; índice de massa corporal  $\geq 45,0$  kg / m<sup>2</sup>; creatinina sérica  $\geq 133$   $\mu$ mol / l (1,5 mg / dl) para homens ou  $\geq 124$   $\mu$ mol / l (1,4 mg / dl) para mulheres; doença renal instável ou que progride rapidamente; eventos cardiovasculares recentes; insuficiência cardíaca congestiva de grau IV; pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg; e pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg na randomização. Os pacientes elegíveis foram randomizados 1: 1 para receber

dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo combinado com terapia já em uso de MET + SU.

**Limitações:** As avaliações do estado de saúde e qualidade de vida, incluindo satisfação com o tratamento, eram desfechos secundários. Os autores declaram conflitos de interesse por serem funcionários da indústria farmacêutica AstraZeneca. Outra limitação importante foi a terapia de resgate aberta, que foi permitida se a glicemia de jejum excedesse 13,2 mmol / l (240 mg / dl) entre as semanas 4 e 16, ou ultrapassasse 11,1 mmol / l (200 mg / dl) entre as semanas 16 e 24.

#### **Matthaei et al., 2015a e Matthaei et al., 2015b**

Os estudos apresentam os resultados de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, de 24 semanas seguido de 28 semanas de extensão, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do uso de dapagliflozina associada à metformina e sulfoniluréia em pacientes com controle inadequado da DM2. O estudo foi realizado em 46 centros na América do Norte e Europa, e incluiu homens e mulheres que não tinham potencial para engravidar, com idade  $\geq 18$  anos, com DM2 e em tratamento com terapia combinada de 1.500 mg/dia de metformina e uma dose máxima tolerada (pelo menos metade da dose máxima de acordo com o uso local) de sulfoniluréia por pelo menos 8 semanas antes da inclusão. Foram excluídos do estudo os pacientes com DM1, IMC  $\geq 45,0$  kg/m<sup>2</sup>, creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mmol/L) para homens ou  $\geq 1,4$  mg/dL (124 mmol/L) para mulheres, doença renal instável ou rapidamente progressiva, eventos cardiovasculares nos 2 meses anteriores à inclusão, insuficiência cardíaca congestiva, PA sistólica (PAS)  $\geq 160$  mmHg ou PA diastólica (PAD)  $\geq 100$  mmHg na randomização. A terapia de resgate *open label* foi administrada com a medicação dos pacientes se a glicemia plasmática excedesse 240 mg/dL (13,32 mmol/L) entre as semanas 4 e 16 ou 200 mg/dL (11,10 mmol/L) entre as semanas 16 e 24. Foram randomizados 219 pacientes 1:1 para dapagliflozina ou placebo. O estudo de Matthaei et al. (2015a) apresenta resultados de eficácia e segurança nas primeiras 24 semanas

de acompanhamento, enquanto que o estudo de Matthaei et al. (2015b) apresenta os resultados obtidos após 52 semanas de acompanhamento dos pacientes.

**Limitações:** Não é especificada a posologia da medicação basal dos pacientes (MET + SU). O estudo foi financiado pelas empresas AstraZeneca e Bristol-Myers.

### **Grandy et al., 2014a e Grandy et al., 2014b**

Os estudos apresentam os resultados de um ensaio clínico fase III de 24 semanas, internacional, multicêntrico, randomizado, em grupo paralelo, duplo-cego, controlado por placebo com um período de extensão de 78 semanas realizado em 40 locais na Bulgária, República Checa, Hungria, Polónia e Suécia. Nesta investigação, mudança na qualidade de vida desde a última visita (geralmente 3 meses) para as 24, 50 e 102 semanas foram avaliadas. Foram incluídos pacientes com DM2; mulheres com idade entre 55 e 75 anos que estavam na pós-menopausa por um período de pelo menos 5 anos ou homens com idade entre 30 e 75 anos; hemoglobina A1c (HbA1c) 6,5 a 8,5%; glicose em jejum  $\leq 13,2$  mmol / l; índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>; peso corporal  $\leq 120$  kg [devido a limitações imposta pelo equipamento de absorptometria dupla de raios-x (DXA)] e tratamento com metformina a uma dose estável de  $\geq 1500$  mg / dia  $\geq 12$  semanas antes da inscrição, e com controle glicêmico inadequado. Os critérios de inclusão foram adaptados para criar condições estáveis também para a avaliação de potenciais mudanças na densidade mineral óssea. Os pacientes elegíveis tiveram um período de entrada de placebo com duração de 2 semanas, em regime de cegamento dos participantes. Em seguida, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para tratamento duplo cego com dapagliflozina 10 mg ou placebo.

Os resultados do ensaio clínico registrado sob o número NCT00855166 foram descritos em dois artigos de mesmo autor e data. Ambos os estudos apresentaram tempo de acompanhamento de 78 semanas e avaliam pacientes com DM2 em uso de dapagliflozina. O estudo de Grandy et al. (2014a) tem como objetivo avaliar a mudança na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) associada à mudança contínua de

peso, enquanto que no estudo de Grandy et al. (2014b) o objetivo é avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e estado de saúde.

**Limitações:** Pacientes com controle glicêmico inadequado durante o tratamento permaneceram no estudo, mas receberam terapia de resgate com sitagliptina 100 mg. Além disso, os autores declaram conflitos de interesse por serem funcionários e o estudo receber financiamento da indústria farmacêutica AstraZeneca.

### **Bailey et al., 2014**

Bailey e colaboradores (2014) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, conduzido em 85 centros no Canadá, México, Rússia e EUA. Participantes que completaram o tratamento duplo-cego de 24 semanas eram elegíveis para entrar em mais uma extensão de 78 semanas. Foram incluídos homens e mulheres com DM2, com idade entre 18 e 77 anos, virgens de tratamento medicamentoso e com controle glicêmico inadequado com dieta e exercícios [HbA1c 53-86 mmol / mol (7,0-10,0%)]. Os participantes foram alocados aleatoriamente (1: 1: 1: 1) para receber dapagliflozina 2,5, 5 ou 10 mg ou administração de placebo de dapagliflozina uma vez por dia. Após 24 semanas, os participantes randomizados para o grupo placebo receberam baixas doses de metformina 500 mg / dia mais placebo equivalente da dapagliflozina (placebo + baixa dose de metformina) e os participantes randomizados para os grupos dapagliflozina continuaram com o mesmo tratamentos, mas com a adição de correspondência de metformina placebo.

**Limitações:** Pacientes com controle glicêmico inadequado durante o tratamento permaneceram no estudo, mas receberam terapia de resgate com metformina (500-2000 mg/dia) nas primeiras 24 semanas. Além disso, os autores declaram conflitos de interesse devido a estarem empregados e/ou o estudo receber financiamento das indústrias farmacêuticas AstraZeneca e Bristol-Meyer.

### **Schumm-draeger et al., 2014**

Schum-draeger e colaboradores (2014) realizaram estudo de 16 semanas, fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo, adultos que estavam recebendo metformina administrada duas vezes diariamente ( $\geq 1500$  mg / dia) e com controle glicêmico inadequado, foram aleatorizados 1: 1: 1: 1 para receber dapagliflozina duas vezes por dia (2,5 ou 5 mg), placebo ou dapagliflozina 10 mg uma vez por dia (que foi incluída como referência). O estudo foi conduzido em 53 locais na Europa e na África do Sul entre novembro de 2010 e agosto de 2011. Foram incluídos pacientes que tivessem de 18 a 77 anos, com DM2 2 e tratados com doses estáveis de metformina  $\geq 1.500$  mg / dia em monoterapia por  $\geq 10$  semanas antes do recrutamento e apresentassem controle glicêmico inadequado (HbA1c  $\geq 6,7$  e  $\leq 10,5\%$  no rastreamento, ou HbA1c  $\geq 6,5$  e  $\leq 10,0\%$  1 semana antes da randomização). Os critérios de exclusão foram: sintomas de diabetes mal controlado (incluindo perda de peso, FPG  $> 15,0$  mmol / l); desordens renais; albuminúria; distúrbios hepáticos; evento cardiovascular recente ou insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da New York Heart Association; pressão arterial  $\geq 160$  /  $\geq 100$  mmHg na randomização; e condições hematológicas ou oncológicas clinicamente significativas.

**Limitações:** Os autores declaram conflitos de interesse devido ao financiamento pela indústria farmacêutica AstraZeneca. A curta duração do estudo não permite avaliar a durabilidade dos efeitos observados.

### **Strojek et al., 2014**

Strojek e colaboradores (2014) realizaram estudo de 48 semanas, fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo, em adultos que estavam recebendo glimepirida administrada diariamente (4 mg / dia) e com controle glicêmico inadequado. Os pacientes foram randomizados 1: 1: 1: 1 para receber dapagliflozina duas vezes por dia (2,5 ou 5 mg), placebo ou dapagliflozina 10 mg uma vez por dia (que foi incluída como referência). O estudo foi conduzido em 84 locais na

Europa e na Ásia entre abril de 2008 e novembro de 2009. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos com DM2 não controlada (HbA1c entre 7% e 10%), e que estavam utilizando sulfoniluréia em monoterapia (pelo menos a metade da dose máxima recomendada) por no mínimo 8 semanas antes da inscrição no estudo. Além disso, os pacientes tinham que ter glicemia de jejum  $\leq 15$  mmol / L e peptídeo C em jejum  $\geq 0,33$  nmol / L.

**Limitações:** Apesar da exclusão dos dados após a terapia de resgate permitir avaliar apenas as alterações atribuíveis ao tratamento investigado, a perda progressiva do número de pacientes da análise limita a confiança dos achados. Embora a inclusão de todos os pacientes tratados se aproxime da prática clínica real, a interpretação dos resultados é confundida por alterações na HbA1c e outras variáveis consequentes à adição de medicação de resgate. Além disso, os autores declaram conflitos de interesse devido ao financiamento pela indústria farmacêutica AstraZeneca.

#### **Bailey et al., 2010**

Neste estudo, foram avaliadas eficácia e segurança da utilização da dapagliflozina em pacientes com controle glicêmico inadequado somente com a administração de metformina. O estudo foi randomizado, controlado por placebo e multicêntrico, sendo realizado em 80 centros (30 nos EUA, 21 no Canadá, 11 na Argentina, 10 no México e 8 no Brasil) e envolveu pacientes com idade entre 18 e 77 anos, diabetes tipo 2, hemoglobina A1c (HbA1c) variando de 7 a 10%, concentração de peptídeo C de 0,34 nmol/L ou mais, índice de massa corporal de 45 kg/m<sup>2</sup> ou menos e em tratamento com metformina ( $\geq 1500$  mg por dia) durante pelo menos 8 semanas antes da inscrição. Dentre os critérios de exclusão, estabeleceu-se creatinina sérica de 133  $\mu$ mol/L ou mais para homens ou 124  $\mu$ mol/L ou mais para mulheres; proporção urinária de albumina/creatinina superior a 203,4 mg/mmol; aspartato aminotransferase e/ou alanina aminotransferase mais de três vezes o limite superior do normal; creatinaquinase mais de três vezes o limite superior do normal; sintomas

de diabetes mal controlada (incluindo poliúria e polidipsia com > 10% de perda de peso durante os 3 meses antes da inscrição); sintomas de disfunção renal, hepática, hematológica, oncológica ou endócrina clinicamente significativos, doença psiquiátrica ou reumática; evento cardiovascular dentro de 6 meses, insuficiência cardíaca congestiva de classe III ou IV, pressão sistólica 180 mmHg ou mais ou pressão arterial diastólica 110 mmHg ou mais. Os pacientes incluídos (534) foram randomizados em quatro grupos: 1. dapagliflozina 2,5 mg e metformina (n=135); 2. dapagliflozina 5 mg e metformina (n=133); 3. dapagliflozina 10 mg e metformina, (n=132); 4. placebo e metformina (n=134). O tempo de acompanhamento foi de 24 semanas, dentro do qual os resultados foram obtidos de acordo com a diferença dos parâmetros clínicos e bioquímicos, neste momento, entre os grupos e também comparados aos parâmetros basais.

**Limitações:** A curta duração do estudo não permite avaliar a durabilidade dos efeitos observados. O estudo foi financiado pelas indústrias farmacêuticas AstraZeneca e Bristol-Myers Squibb.

#### **List et al., 2009**

List e colaboradores (2009) realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, com duração de 12 semanas. O estudo foi conduzido em 98 centros clínicos nos EUA, 24 no Canadá, 8 no México e 3 em Porto Rico, de dezembro de 2005 a setembro de 2006. Os critérios de inclusão foram: pacientes com DM2 com idade entre 18 e 79 anos, virgens de tratamento medicamentoso, com HBA1C de 7% a 10%, peptídeo C >1,0 ng/ml, IMC  $\leq$  40 kg/m<sup>2</sup>, função renal com taxa de filtração glomerular > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, creatinina sérica < 1,5 mg/dl (homens) e < 1,4 mg/dl (mulheres) e razão microalbumina/creatinina na urina  $\leq$  300 mg /g.

**Limitações:** A curta duração do estudo não permite avaliar a durabilidade dos efeitos observados. O estudo foi financiado pelas indústrias farmacêuticas Bristol-Myers Squibb e pela AstraZeneca.

**Quadro 7.** Características dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	Participantes e intervenções	Características da linha de base	Desfechos de eficácia e segurança
Henry et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 10mg 1x/dia + metformina <i>open label</i> (n=23);</li> <li>Dapagliflozina 10mg 1x/dia + insulina <i>open label</i> (n=27);</li> <li>Placebo 1x/dia + metformina <i>open label</i> (n=25);</li> <li>Placebo 1x/dia + insulina <i>open label</i> (n=25);</li> </ul>	<p>Grupo dapagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 56,9 ± 7,1 anos;</li> <li>Sexo masculino: 26 (52%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,31 ± 0,79</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 163,6 ± 69,4.</li> </ul> <p>Grupo placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 56,8 ± 9,7 anos;</li> <li>Sexo masculino: 25 (50%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,37 ± 0,81</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 170,3 ± 57,0.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glicemia média de 24 horas (monitoramento contínuo de glicose);</li> <li>Glicemia pós prandial de 2 horas;</li> <li>HbA1c;</li> <li>Glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Frutosamina;</li> <li>Frequência e gravidade de eventos adversos;</li> <li>Eventos hipoglicêmicos.</li> </ul>
Yang et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 10 mg + insulina <i>open label</i> (n = 139)</li> <li>Placebo + insulina <i>open label</i> (n = 133)</li> </ul>	<p>Grupo dapagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 56,5 ± 8,4 anos;</li> <li>Sexo masculino: 66 (47,5%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,52 ± 0,76</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 179,3 ± 46,7.</li> </ul> <p>Grupo placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 58,6 ± 8,9 anos;</li> <li>Sexo masculino: 64 (48,1%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,58 ± 0,81</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 167,7 ± 40,4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na HbA1c (%);</li> <li>Glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Frequência e gravidade de eventos adversos;</li> <li>Eventos hipoglicêmicos.</li> </ul>
Yang et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 10mg 1x/dia + insulina (n=139);</li> <li>Placebo + insulina (n=133).</li> </ul>	<p>Grupo dapagliflozina + insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 56,5 ± 8,4 anos;</li> <li>Sexo masculino: 66 (47,5%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,52 ± 0,76</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 179,3 ± 46,7.</li> </ul> <p>Grupo placebo + insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 58,6 ± 8,9 anos;</li> <li>Sexo masculino: 64 (48,1%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,58 ± 0,81</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 167,7 ± 40,4.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na HbA1c (%);</li> <li>Variação na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Redução na dose diária de insulina;</li> <li>Redução no peso corporal;</li> <li>Proporção de pacientes atingindo redução na dose diária de insulina ≥10%;</li> <li>Proporção de pacientes atingindo HbA1c &lt;7%;</li> <li>Autorrelato de eventos hipoglicêmicos;</li> <li>EAs;</li> <li>Outros: ácido úrico sérico, pressão arterial sistólica e diastólica, razão albumina a creatinina e níveis de peptídeo C em jejum.</li> </ul>
Grandy et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 10mg 1x/dia + Metformina + Sulfonilureia (n=108);</li> <li>Metformina +Sulfonilureia (n=108).</li> </ul>	<p>Grupo dapagliflozina + MET+ SU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 61,1 ± 9,7 anos;</li> <li>Sexo masculino: 42,6%;</li> <li>HbA1c média (%): 8,1 ± 0,9</li> </ul> <p>Grupo placebo + MET + SU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 60,9 ± 9,2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estado de saúde e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (incluindo satisfação com o tratamento);</li> <li>Escore da escala analógica EQ-5D;</li> <li>escores do IWQOL-Lite;</li> <li>escores do DTSQ;</li> </ul>

		<p>anos;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sexo masculino: 55,6%;</li> <li>HbA1c média (%): 8,2 ± 0,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>escores do SHIELD WQ-9.</li> </ul>
<p>Matthaei et al., 2015a;</p> <p>Matthaei et al., 2015b</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 10mg/dia + MET + SU open label (n=108)</li> <li>placebo + MET + SU open label (n=108)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA + MET + SU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 61,1 ± 9,7 anos;</li> <li>Sexo feminino: 62 (57,4%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,082 ± 0,91</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 167,4 ± 43,3.</li> </ul> <p>Grupo placebo + MET +SU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 60,9 ± 9,2 anos;</li> <li>Sexo feminino: 48 (44,41%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,24 ± 0,87</li> <li>Glicemia plasmática em jejum (mg/dL): 180,2 ± 43,1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na HbA1c (%);</li> <li>Variação na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Redução na dose diária de insulina;</li> <li>Redução no peso corporal;</li> <li>Proporção de pacientes atingindo redução na dose diária de insulina ≥10%;</li> <li>Proporção de pacientes atingindo HbA1c &lt;7</li> <li>Outros: colesterol e triglicerídeos, pressão arterial, e níveis de peptídeo C em jejum, circunferência abdominal, sensibilidade à insulina e função de células beta.</li> </ul>
<p>Grandy et al., 2014a;</p> <p>Grandy et al., 2014,b</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dapagliflozina 10 mg + metformina open label (n=89)</li> <li>placebo + metformina open label (n=91).</li> </ul>	<p>Grupo DAPA + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 60,6 ± 8,2 anos;</li> <li>Sexo masculino: 55,1%;</li> <li>HbA1c média (%): 7,19 ± 0,44</li> </ul> <p>Grupo placebo + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 60,8 ± 6,8 anos;</li> <li>Sexo masculino: 56,0%;</li> <li>HbA1c média (%): 7,16 ± 0,53</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mudança de peso autorreferida</li> <li>mudança na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)</li> <li>Escore da escala analógica e índice EQ-5D.</li> </ul>
<p>Bailey et al., 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo + met (n = 75)</li> <li>dapagliflozina 2.5 mg + metformina (n = 65)</li> <li>dapagliflozina 5 mg + metformina (n = 64)</li> <li>dapagliflozina 10 mg + metformina (n = 70)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 2,5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 53,0 ± 11,7 anos;</li> <li>Sexo feminino: 29 (44,6%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,92 ± 0,90</li> </ul> <p>Grupo DAPA 5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 52,6 ± 10,9 anos;</li> <li>Sexo feminino: 33 (51,6%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,86 ± 0,94</li> </ul> <p>Grupo DAPA 10 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 50,6 ± 10,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variação na HbA1c (%);</li> <li>Variação na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Redução no peso corporal;</li> <li>Proporção de participantes que atingiram HbA1c &lt;7% as 102 semanas;</li> <li>Redução de FPG;</li> <li>Frequência e gravidade de eventos adversos E ea graves;</li> <li>Eventos hipoglicêmicos;</li> <li>Infeção do trato urinário e genital;</li> <li>Alterações laboratoriais.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>anos;</li> <li>Sexo feminino: 36 (51,4%);</li> <li>HbA1c média (%): 8,01 ± 0,96</li> </ul> <p>Grupo placebo + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 52,7 ± 10,3 anos;</li> <li>Sexo feminino: 44 (58,7%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,84 ± 0,87</li> </ul>	
Schummdraeger et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo + metformina (n = 101)</li> <li>dapagliflozina 2.5 mg 2xdia + metformina (n = 100)</li> <li>dapagliflozina 5 mg 2xdia + metformina (n = 99)</li> <li>dapagliflozina 10 mg 1xdia + metformina (n = 99)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 2,5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 58,3 ± 9,0 anos;</li> <li>Sexo feminino: 63 (63,0%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,77 ± 0,75</li> </ul> <p>Grupo DAPA 5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 55,3 ± 9,3 anos;</li> <li>Sexo feminino: 53 (53,5%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,78 ± 0,76</li> </ul> <p>Grupo DAPA 10 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 58,5 ± 9,8 anos;</li> <li>Sexo feminino: 50 (50,5%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,71 ± 0,71</li> </ul> <p>Grupo placebo + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 58,5 ± 9,4 anos;</li> <li>Sexo feminino: 54 (53,5%);</li> <li>HbA1c média (%): 7,94 ± 0,85</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varição na HbA1c (%);</li> <li>Varição na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Redução no peso corporal;</li> <li>Frequência e gravidade de eventos adversos;</li> <li>Eventos hipoglicêmicos;</li> <li>Infecção do trato urinário e genitais;</li> <li>Alterações laboratoriais.</li> </ul>
Strojek et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina 2.5 mg + glimepirida (n=154)</li> <li>Dapagliflozina 5 mg + glimepirida (n=145),</li> <li>Dapagliflozina 10 mg + glimepirida (n=151)</li> <li>Placebo + glimepirida (n=146)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 2,5 mg + glimepirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 59,9 ± 10,1 anos;</li> <li>Sexo feminino: 50,0%</li> <li>HbA1c média (%): 8,11 ± 0,75</li> </ul> <p>Grupo DAPA 5 mg + glimepirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade média: 60,2 ± 9,7 anos;</li> <li>Sexo feminino: 50,0%</li> <li>HbA1c média (%): 8,12 ±</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varição na HbA1c (%);</li> <li>Varição na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>Redução no peso corporal;</li> <li>Frequência e gravidade de eventos adversos;</li> <li>Eventos hipoglicêmicos;</li> </ul>

		<p>0,78</p> <p>Grupo DAPA 10 mg + glimepirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 58,9 ± 8,3 anos;</li> <li>• Sexo feminino: 56,3%;</li> <li>• HbA1c média (%): 8,07 ± 0,79</li> </ul> <p>Grupo placebo + glimepirida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 58,5 ± 9,4 anos;</li> <li>• Sexo feminino: 54 (53,5%);</li> <li>• HbA1c média (%): 7,94 ± 0,85</li> </ul>	
Bailey et al., 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozina 2,5 mg + metformina (n=137)</li> <li>• dapagliflozina 5 mg + metformina (n=137)</li> <li>• dapagliflozina 10 mg + metformina (n=135)</li> <li>• placebo + metformina (n=137)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 2,5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 55,0 ± 9,3 anos;</li> <li>• Sexo masculino: 70 (51%);</li> <li>• HbA1c média (%): 7,99 ± 0,90</li> </ul> <p>Grupo DAPA 5 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 54,3 ± 9,4 anos;</li> <li>• Sexo masculino: 69 (50%);</li> <li>• HbA1c média (%): 8,17 ± 0,96</li> </ul> <p>Grupo DAPA 10 mg + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 52,7 ± 9,9 anos;</li> <li>• Sexo masculino: 77 (57%);</li> <li>• HbA1c média (%): 7,92 ± 0,82</li> </ul> <p>Grupo placebo + Metformina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 53,7 ± 10,3 anos;</li> <li>• Sexo masculino: 76 (55%);</li> <li>• HbA1c média (%): 8,11 ± 0,96</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação na HbA1c (%);</li> <li>• Variação na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>• Redução no peso corporal;</li> <li>• Frequência e gravidade de eventos adversos;</li> <li>• Eventos hipoglicêmicos;</li> <li>• Infecção do trato urinário e genitais;</li> </ul>
List et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozina 2,5mg (n=59)</li> <li>• dapagliflozina 5mg (n=58)</li> <li>• dapagliflozina 10mg (n=47)</li> <li>• dapagliflozina 20mg (n=59)</li> <li>• dapagliflozina 50 mg (n=56)</li> <li>• metformina XR (750 mg titulada na semana 2 a</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 2,5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 55 ± 11 anos;</li> <li>• Sexo feminino: 30 (51%);</li> <li>• HbA1c média (%): 7,6 ± 0,7</li> </ul> <p>Grupo DAPA 5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade média: 55 ± 12 anos;</li> <li>• Sexo feminino: 30 (52%);</li> <li>• HbA1c média (%): 8,0 ± 0,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variação na HbA1c (%);</li> <li>• Variação na taxa de glicemia plasmática em jejum;</li> <li>• Redução no peso corporal;</li> <li>• Proporção de pacientes com HbA1c&lt;7%;</li> <li>• Redução de FPG;</li> <li>• Excreção urinária de glicose</li> <li>• Frequência e gravidade de eventos adversos E ea graves;</li> <li>• Eventos hipoglicêmicos;</li> <li>• Alterações laboratoriais;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1.500 mg) (n=56)</li> <li>● placebo (n=54)</li> </ul>	<p>Grupo DAPA 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade média: 54 ± 9 anos;</li> <li>● Sexo feminino: 22 (47%);</li> <li>● HbA1c média (%): 8,0 ± 0,8</li> </ul> <p>Grupo DAPA 20 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade média: 55 ± 10 anos;</li> <li>● Sexo feminino: 27 (46%);</li> <li>● HbA1c média (%): 7,7 ± 0,9</li> </ul> <p>Grupo DAPA 50 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade média: 53 ± 10 anos;</li> <li>● Sexo feminino: 31 (55%);</li> <li>● HbA1c média (%): 7,8 ± 1,0</li> </ul> <p>Grupo metformina XR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Idade média: 54 ± 9 anos;</li> <li>● Sexo feminino: 29 (52%);</li> <li>● HbA1c média (%): 7,6 ± 0,8</li> </ul>	
--	--	--	--

### 5.3 Resultados de eficácia

Neste tópico são apresentados os resultados de eficácia dos estudos incluídos no parecer, por tipo de desfecho. Para cada um dos resultados são mencionados os grupos de intervenção (dapagliflozina em monoterapia ou associada) e os grupos comparadores (metformina, sulfoniluréia ou insulina). Os principais resultados de eficácia foram descritos no **Quadro 8**.

#### *Desfechos primários*

- Variação na taxa de HbA1c em relação a linha de base

Segundo Sun et al. (2014) foram encontradas diferenças significativas ao comparar com o grupo placebo, tanto para a associação dapagliflozina 10mg +metformina, quanto para dapagliflozina 10mg + insulina. Observou-se redução em HbA1c de -0,47% (IC95% -0,60, - 0,34;  $p<0,001$ ) para o grupo dapagliflozina 10mg +metformina versus dapagliflozina 10mg +placebo. Para a intervenção dapagliflozina 10mg + insulina x placebo encontrou-se redução de -0,53% (IC95% -0,65, - 0,41;  $p<0,001$ ).

Segundo Henry et al. (2018), não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre o grupo placebo e dapagliflozina com relação a variação de HbA1c, quando estratificado para os pacientes que utilizaram metformina (-0,16; erro padrão 0,14;  $p=0,267$ ) ou insulina (-0,30; erro padrão 0,14;  $p=0,041$ ).

Yang et al. (2018) observaram redução média significativamente maior com dapagliflozina (-0,87%; IC 95% -1,00, -0,74) do que com placebo (0,03%; IC 95% -0,11, 0,17; 2a) na semana 24. A diferença entre os grupos foi de 0,90% (IC95% -1,09, 0,71;  $P<0,0001$ ).

No ECR de Yang et al. (2016) a redução média do valor inicial da HbA1c na semana 24 foi significativamente maior com dapagliflozina (-0,87%; IC 95% -1,00 a -0,74) do que com placebo (0,03%; IC 95% -0,11 a 0,17). A diferença entre os grupos foi de -0,90% (IC 95% -1,09 a -0,71;  $p<0,0001$ ). A proporção dos pacientes que atingiram

HbA1c <7,0% na semana 24 nos grupos dapagliflozina e placebo foi de  $24,7 \pm 3,5\%$  e  $2,4 \pm 1,3\%$ , respectivamente.

Matthaei et al. (2015a) observaram que os níveis de HbA1c foram significativamente mais reduzidos em relação ao valor basal (dapagliflozina  $8,08\%$  [ $65 \text{ mmol / mol}$ ]; placebo  $8,24\%$  [ $67 \text{ mmol / mol}$ ]) ao longo de 24 semanas em pacientes tratados com dapagliflozina em comparação com placebo ( $-0,86\%$  [ $-9,4 \text{ mmol / mol}$ ] vs.  $-0,17\%$  [ $-1,9 \text{ mmol / mol}$ ], respectivamente;  $P, 0,0001$ ). Ao final das 52 semanas de acompanhamento, Matthaei et al. (2015b) relataram variações de HbA1c comparado aos valores basais iguais a  $-0,8\%$  (IC 95%  $-1,0$  a  $-0,6$ ) para o grupo dapagliflozina *versus*  $-0,2\%$  (IC 95%  $-0,3$  a  $0,0$ ) para o grupo placebo. A proporção de pacientes atingindo HbA1c <7,0% foi de  $27,3\%$  e  $9,9\%$  para o grupo dapagliflozina e placebo, respectivamente.

Bailey et al. (2014) observaram que foram significativamente maiores as reduções nos níveis de HbA1c para os grupos dapagliflozina de 5 mg ( $5,8 \text{ mmol / mol}$  [ $0,53\%$ ];  $p = 0,018$ ) e 10 mg ( $4,8 \text{ mmol / mol}$  [ $0,44\%$ ];  $p = 0,048$ ) em comparação com o grupo placebo + baixa dose de metformina. A proporção de participantes que atingiram HbA1c <7% em 102 semanas foi maior no grupo dapagliflozina 5 mg ( $33,2\%$ ) do que no grupo placebo + dose de metformina ( $18,5\%$ ), sendo a diferença de  $14,8\%$  (IC 95%  $0,3, 29,2$ ).

Schumm-draeger et al. (2014) observaram que a redução média ajustada no nível de HbA1c foi significativamente maior para os grupos com dapagliflozina 2,5 e 5 mg duas vezes ao dia do que com placebo:  $-0,52\%$  ( $p = 0,0106$ ),  $-0,65\%$  ( $p < 0,0001$ ) e  $-0,30\%$ , respectivamente. A redução média para dapagliflozina 10 mg uma vez por dia foi de  $-0,59\%$  [IC 95%  $-0,70, -0,47$ ].

No estudo de Strojek et al. (2014), as alterações médias ajustadas após a dapagliflozina de 2,5, 5 e 10 mg adicionadas à glimepirida foram  $-0,41$  (IC 95%  $-0,56, -0,26$ ),  $-0,56$  (IC 95%  $-0,71, -0,41$ ), e  $-0,73$  (IC 95%  $-0,87, -0,59$ ), respectivamente, *versus*  $-0,04$  pontos percentuais (IC 95%  $-0,21, 0,14$ ) no grupo placebo mais glimepirida. As

diferenças entre os grupos dapagliflozina e placebo foram estatisticamente significativas na semana 24 e foram mantidas na semana 48, com reduções de -0,37% (IC 95% -0,60, -0,14) no grupo dapagliflozina 2,5 mg, -0,53 % (IC95% -0,75, -0,30) no grupo de 5 mg e -0,70 % (95% IC -0,92, -0,47) no grupo de 10 mg.

Bailey et al. (2010) observaram que no grupo dapagliflozina houve reduções significativamente maiores na HbA1c, sendo a alteração média da linha de base na semana 24 de -0,30% no grupo placebo, -0,67% no grupo dapagliflozina 2,5 mg ( $p = 0,0002$ ), -0,70% no grupo dapagliflozina 5 mg ( $p < 0,0001$ ) e -0,84% no grupo dapagliflozina 10 mg ( $p < 0,0001$ ). Diminuição na média de HbA1c de 8,26% no início para 7,54% na semana 8, que foi seguido até a 16ª semana; não houve alterações óbvias na HbA1c no grupo placebo. Mais pacientes em uso de dapagliflozina (33,0–40,6%) alcançaram resposta terapêutica de HbA1c menor que 7,0% na semana 24 do que os pacientes do grupo placebo (25,9%); a diferença foi significativa para os grupos dapagliflozina 5 mg ( $p=0,027$ ) e 10 mg ( $p = 0,006$ ).

List et al. (2009) observaram que todos os grupos de dapagliflozina alcançaram reduções significativas na média na HbA1c de linha de base versus placebo, as reduções médias variaram de 0,55 a 0,90 (dapagliflozina) e 0,73% (metformina). Quando comparado ao placebo as reduções foram significativas, sendo  $p < 0,001$  para dapagliflozina 2,5mg, 5mg, 10mg, 50mg e  $p=0,007$  para dapagliflozina 20mg. Proporções de pacientes atingindo HbA1C 7% na semana 12 variou de 40 a 59% (dapagliflozina) e 54% (metformina). A comparação com o placebo foi estatisticamente significativa apenas para o grupo de 5 mg ( $P < 0,01$ ).

- Glicemia de jejum (GJ)

Sun et al. (2014) observaram que para dapagliflozina 10mg +metformina houve redução média de -0,93 (IC95% -1,20, - 0,66;  $p < 0,001$ ), quando comparado ao grupo placebo e, para pacientes em uso de dapagliflozina 10mg + insulina houve redução de -1,32 (IC95% -1,79, - 0,84;  $p < 0,001$ ).

Henry et al. (2018) descreveram que a diferença na variação da glicemia

plasmática entre o grupo que utilizou dapagliflozina versus placebo foi de -29,8 mg/dL (erro padrão 10,3;  $p=0,006$ ) para pacientes em uso de dapagliflozina e -25,4 mg/dL (erro padrão 12,6;  $p=0,049$ ) para aqueles em uso de metformina.

Yang et al. (2018) observaram diferenças significativas para glicemia em jejum com dapagliflozina em comparação com placebo, sendo observada diferença entre os grupos - 30,69 mg/dL (IC 95% - 39,76, - 21,61;  $p<0,0001$ ).

Matthaei et al. (2015a) observaram reduções médias maiores com dapagliflozina em comparação com placebo (-34,2 mg / dL [-1,90 mmol / L] vs. -0,8 mg / dL [-0,04 mmol / L], respectivamente; diferença média ajustada - 33,5 mg / dL [-1,86 mmol / L];  $p= 0,0001$ ). Em Matthaei et al. (2015b) a redução observada na GJ em 24 semanas com dapagliflozina em comparação com placebo (-1.8 e -0.1 mmol/l, respectivamente) foi mantida por 52 semanas (-1.5 e 0.6 mmol/l).

No estudo de Bailey et al. (2014), reduções significativamente maiores na glicemia de jejum desde o início em 102 semanas foram observadas com os grupos dapagliflozina de 5 (-0,69;  $p=0,044$ ) e 10 mg (-1,12;  $p= 0,001$ ) em comparação com o grupo placebo + baixa dose de metformina. Diferenças significativas com placebo + metformina em baixa dose com dapagliflozina de 5 e 10 mg foram observadas para redução de FPG (0,69 mmol / L,  $P= 0,044$  e 1,12 mmol / l,  $P= 0,001$ , respectivamente).

No estudo de Schumm-draeger et al. (2014), houve diferenças significativas na redução média na glicemia de jejum na semana 1 e na semana 16 para os grupos de tratamento com dapagliflozina 2,5 e 5 mg duas vezes por dia versus placebo ( $p <0,0001$ ).

Strojek et al. (2014) observaram que a dapagliflozina produziu reduções sustentadas na glicemia de jejum de até 1,60 mmol / L em 48 semanas no grupo de 10 mg. Mudanças médias ajustadas da linha de base em 48 semanas após dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg adicionados à glimepirida foram -0,93 (IC 95% -1,26, -0,59), -0,92 (IC 95% -1,24, -0,59), e -1,60 mmol / L (IC 95% -1,90, -1,29), respectivamente, versus 0,14 mmol / L (IC 95% -0,25, 0,54) no grupo placebo mais glimepirida. Em relação à glicemia

pós prandial, o aumento da glicose plasmática após o teste oral de tolerância à glicose foi significativamente reduzido em 24 semanas nos grupos dapagliflozina de 5 e 10 mg, e essas diferenças foram mantidas em 48 semanas com reduções corrigidas por placebo em alteração média ajustada desde o início do estudo de -1,38 mmol / L (IC 95% -2,49, -0,27) e -1,20 mmol / L (IC 95% -2,26, -0,14), respectivamente.

No estudo de Bailey et al. (2010), as alterações médias da linha de base da concentração de glicose no plasma em jejum foram significativas em todos os grupos de dapagliflozina (-0,99 a -1,30 mmol / L) em comparação com placebo (-0,33 mmol / l).

No estudo de List et al. (2009) observou-se reduções médias da FPG ajustadas de 16 a 31 mg / dl para o grupo em uso de dapagliflozina e 18 mg / dl para o grupo em uso de metformina. As reduções da linha de base da PPG foram 7,053 a 10,149 mg/minX dl (dapagliflozina) e 5.891 mg/minX dldl1 (metformina).

#### *Desfechos secundários*

- Peso corporal

Segundo Sun et al. (2014), quando avaliada a redução no peso corporal nos grupos de intervenção dapagliflozina 10mg adicionada a metformina ou insulina houve redução significativa comparado ao grupo placebo. Para a intervenção dapagliflozina 10mg + metformina houve redução média no peso corporal de -2,17 Kg (IC95% -2,52, -1,82; p<0,001) quando comparado ao placebo. E para a intervenção dapagliflozina 10mg + insulina houve redução no peso corporal de -2,45 Kg (IC95% -2,99, -1,92; p<0,001).

Yang et al. (2018) observaram diferença significativa entre o grupo em uso de dapagliflozina e placebo em relação ao peso corporal, sendo a diferença entre grupos -1,38 kg [IC 95% -1,9 0,77]; P <0,0001).

Yang et al. (2016) observaram a diferença na redução de peso entre grupo dapagliflozina + insulina e placebo + insulina de -1,38 kg (IC 95% -1,95 a -0,77;  $p < 0,0001$ ).

No estudo de Matthaei et al. (2015a) ocorreram maiores reduções médias no peso corporal com dapagliflozina em comparação com placebo (-2,7 vs. -0,6 kg, respectivamente; diferença média ajustada -2,1 kg;  $p = 0,0001$ ). Matthaei et al. (2015b) relataram uma redução no peso corporal de 2,7 kg com dapagliflozina em comparação com 0,7 kg com placebo, na semana 24. Essa redução foi mantida por 52 semanas.

Grandy et al. (2014a) relataram maior redução de peso nos pacientes em uso de dapagliflozina, sendo a redução significativamente maior do que no grupo placebo em 102 semanas ( $p < 0,05$ ). Na semana 24: 1,7% dos pacientes tratados com dapagliflozina relataram perda de peso desde a última consulta, em comparação com 27,5% dos pacientes tratados com placebo; E nas semanas 50 e 102: uma proporção similar de pacientes relatou perda de peso desde a última visita nos grupos dapagliflozina (36,0 e 31,5%, respectivamente) e placebo (34,1 e 29,7%, respectivamente).

No estudo de Bailey et al. (2014), para o grupo dapagliflozina 10 mg, a redução do peso corporal visto após 24 semanas foi mantida até 102 semanas (2,60 KG;  $p = 0,016$ ) em comparação com o placebo + metformina.

No estudo de Schumm-draeger et al. (2014), a alteração no peso corporal foi significativamente maior nos grupos em uso dapagliflozina 2,5 e 5 mg duas vezes ao dia do que o placebo: -2,84, -3,20 e -1,04%, respectivamente (ambos  $p < 0,0001$  vs. placebo). Para dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, a mudança foi -2,76% (IC 95% -3,36, -2,15). As maiores diminuições foram observadas na primeira semana de tratamento.

Segundo Strojek et al. (2014) a dapagliflozina produziu reduções significativas em peso corporal em 48 semanas após dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg adicionados à glimepirida: -1,36 (IC 95% -1,94, -0,79), -1,54 (IC 95% -2,11, -0,96), e -2,41 kg (IC 95% -

2,95, -1,87), respectivamente, versus -0,77 kg (IC 95% -1,43, -0,12) no grupo placebo mais glimepirida.

Segundo Bailey et al. (2010) houve reduções significativas no peso corporal em todos os grupos de dapagliflozina em comparação com placebo. Assim, 18,1% (IC95% 9,9, 26,3), 19,5% (11,2, 27,9) e 22,1% (13,5, 30,6) mais pacientes designados para dapagliflozina 2,5 mg, 5 mg e 10 mg, respectivamente, apresentaram reduções de peso corporal de 5% ou mais, em comparação ao grupo placebo.

List et al. (2009) observaram redução do peso corporal em todos os grupos, sendo as reduções médias na semana 12 foram de 2,5 a 3,4%(dapagliflozina) e 1,7% (metformina). Mais pacientes alcançaram reduções de 5% com dapagliflozina (intervalo 15,3–29,1%) do que com placebo (7,7%); a proporção com metformina foi de 16,1%. Média de alterações percentuais em circunferência da cintura foram de 1,6 a 3,5% (dapagliflozina) e 2,2% (metformina).

- Qualidade de vida

Segundo Grandy et al. (2015) os escores da escala analógica visual EQ-5D, os escores do IWQOL-Lite e do DTSQ melhoraram nos grupos dapagliflozina e placebo, do início até a semana 52; no entanto, não houve diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,20$ ). As pontuações do índice EQ-5D permaneceram as mesmas desde o início até a semana 52 para dapagliflozina e placebo ( $p = 0,54$ ). Uma proporção numericamente maior do grupo da dapagliflozina relatou melhora em todos os nove itens do SHIELD WQ-9 em comparação com o placebo, e a diferença foi estatisticamente significativa para a saúde física ( $p = 0,017$ ).

Grandy et al. (2014a) observaram que, em comparação com o placebo, proporções numericamente maiores de pacientes tratados com dapagliflozina relataram melhorias na maioria dos domínios da QVRS em todos os momentos. Uma proporção maior estatisticamente significativa de pacientes tratados com dapagliflozina relataram melhora na QVRS global na semana 24 (29,3%) em comparação com os pacientes tratados com placebo (14,0%,  $p = 0,02$ ). Não foram

detectadas diferenças estatisticamente significantes para qualquer um dos domínios durante o período do estudo. Grandy et al. (2014b) observaram também que a média (DP) do índice EQ-5D foi de 0,85 (0,16) e 0,82 (0,15) no início e de 0,85 (0,19) e 0,84 (0,19) na semana 102 para dapagliflozina e placebo, respectivamente. O modelo indicou nenhuma mudança ao longo de 102 semanas nas pontuações do índice EQ-5D em qualquer grupo de tratamento. A média (SD) na escala visual analógica EQ-5D (VAS) foi de 72,5 (19,5) e 73,7 (15,6) no início ( $p = 0,66$ ) e 79,8 (13,3) e 78,2 (12,1) na semana 102 para dapagliflozina e placebo, respectivamente. O modelo indicou pequenas melhorias similares nas pontuações VAS EQ-5D em ambos os grupos ao longo de 102 semanas.

**Quadro 8** - Resultados dos estudos para os principais desfechos de eficácia avaliados

Desfechos	Estudo	Resultados
Variação de HbA1c (%)	Sun et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10mg + MET versus placebo + MET: -0,47% (IC95% -0,60, -0,34; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>DAPA 10mg + insulina x placebo + insulina: -0,53% (IC95% -0,65, -0,41; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>
	Henry et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA + MET versus placebo + MET: -0,16 (erro padrão 0,14; <math>p = 0,267</math>)</li> <li>DAPA + insulina versus placebo + insulina: -0,30 (erro padrão 0,14; <math>p = 0,041</math>).</li> </ul>
	Yang et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10mg + INSULINA: -0,87%; (IC 95% -1,00, -0,74)</li> <li>placebo + insulina: 0,03% (IC 95% -0,11, 0,17).</li> </ul> <p>A diferença entre os grupos foi de 0,90% (IC95% -1,09, 0,71; <math>P &lt; 0,0001</math>).</p>
	Yang et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10mg+ insulina: -0,87% (IC 95% -1,00 a -0,74)</li> <li>placebo + insulina: 0,03% (IC 95% -0,11 a 0,17).</li> </ul> <p>A diferença entre os grupos foi de -0,90% (IC 95% -1,09 a -0,71; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b>Proporção dos pacientes que atingiram HbA1c &lt;7,0%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DAPA 10mg + insulina: <math>24,7 \pm 3,5\%</math></li> <li>placebo + insulina: <math>2,4 \pm 1,3\%</math></li> </ul>

	<p><b>Matthaei et al., 2015a;</b>  <b>Matthaei et al., 2015b</b></p>	<p><u>Resultados após 24 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg + MET + SU: -0,86% [-9,4 mmol / mol]</li> <li>● placebo + MET + SU: -0,17% [-1,9 mmol / mol] (p=0,0001)</li> </ul> <p><b>Proporção dos pacientes que atingiram HbA1c &lt;7,0%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg + MET + SU: 31,8%</li> <li>● placebo + MET + SU: 11,1%</li> </ul> <p><u>Resultados após 52 semanas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg + MET + SU: -0,8% (IC 95% -1,0 a -0,6)</li> <li>● placebo + MET + SU: -0,2% (IC 95% -0,3 a 0,0)</li> </ul> <p><b>Proporção dos pacientes que atingiram HbA1c &lt;7,0%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg + MET + SU: 27,3%</li> <li>● placebo + MET + SU: 11,3%</li> </ul>
	<p><b>Bailey et al., 2014</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 5 mg versus placebo + MET (5,8 mmol / mol [-0,53%]; p = 0,018)</li> <li>● DAPA 10 mg versus placebo + MET (4,8 mmol / mol [-0,44%]; p = 0,048)</li> </ul> <p><b>Proporção dos pacientes que atingiram HbA1c &lt;7,0%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 5 mg: 33,2%</li> <li>● placebo + MET: 18,5%</li> </ul>
	<p><b>Schumm-draeger et al., 2014</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg 2x/dia + MET: -0,52% (p = 0,0106)</li> <li>● DAPA 5mg 2X/dia + MET: -0,65% (p&lt;0,0001)</li> <li>● DAPA 10mg 1x/dia + MET: -0,59% [IC 95% - 0,70, -0,47]</li> <li>● placebo + MET: -0,30%</li> </ul>
	<p><b>Strojek et al., 2014</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg + glimepirida: -0,41% (IC 95% - 0,56, -0,26)</li> <li>● DAPA 5mg + glimepirida: -0,56% (IC 95% - 0,71, -0,41)</li> <li>● DAPA 10mg + glimepirida: -0,73% (IC 95% - 0,87, -0,59)</li> <li>● placebo + glimepirida: -0,04% (IC 95% -0,21, 0,14).</li> </ul> <p>As diferenças entre os grupos dapagliflozina e placebo foram estatisticamente significativas na 24 semana e foram mantidas na 48 semana com reduções de -0,37% (IC 95% -0,60, -0,14) para DAPA 2,5 mg, -0,53 % (IC95% -0,75, -0,30) para DAPA 5 mg e -0,70 % (95% IC -0,92, -0,47) para DAPA 10 mg.</p>
	<p><b>Bailey et al., 2010</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg + MET: -0,67% (p=0,0002)</li> <li>● DAPA 5mg + MET: -0,70% (p &lt;0,0001)</li> <li>● DAPA 10mg + MET: -0,84%(p &lt;0,0001)</li> <li>● placebo + MET: -0,30%</li> </ul>

		<p><b>Proporção de pacientes que alcançaram HbA1c&lt;7,0%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: variou de 33,0–40,6%</li> <li>• placebo:25,9%</li> </ul> <p>A diferença foi significativa para os grupos dapagliflozina 5 mg (p=0,027) e 10 mg (p = 0,006).</p>
	<b>List et al., 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA versus placebo: reduções médias variaram de 0,55 a 0,90 (p&lt; 0,001 para dapagliflozina 2,5mg, 5mg, 10,mg, 50,mg e p=0,007 para dapagliflozina 20mg)</li> <li>• MET versus placebo: -0,73%.</li> </ul> <p><b>Proporções de pacientes atingindo A1C 7%</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: variou de 40 a 59%. Significativo apenas para o grupo DAPA 50 mg (p&lt; 0,01).</li> <li>• MET: 54%</li> </ul>
Variação da glicemia de jejum (FPG) e glicemia pós prandial (PPG)	<b>Sun et al., 2014</b>	<p><b>Redução da FPG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 10mg + MET versus placebo + MET: 0,93( IC95% 1,20, 0,66; p&lt;0,001)</li> <li>• DAPA 10mg + insulina versus placebo + insulina: 1,32( IC95% 1,79, 0,84; p&lt;0,001)</li> </ul>
	<b>Henry et al., 2018</b>	<p><b>Diferença de glicemia em jejum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA versus placebo: -29,8 mg/dL (erro padrão 10,3; p=0,006)</li> <li>• MET: -25,4 mg/dL (erro padrão 12,6; p=0,049).</li> </ul>
	<b>Yang et al., 2018</b>	<p><b>Diferença de glicemia em jejum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA versus placebo: - 30,69 mg/dL (IC 95% - 39,76, - 21,61; p&lt;0,0001).</li> </ul>
	<b>Matthaei et al., 2015<sup>a</sup>; Matthaei et al., 2015<sup>b</sup></b>	<p><u>Após 24 semanas:</u></p> <p><b>Redução da glicemia em jejum:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 1.8 mmol/l</li> <li>• placebo: 0.1 mmol/l (p=0,0001)</li> </ul> <p><u>Após 52 semanas:</u></p> <p><b>Redução da glicemia em jejum:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 1.5 mmol/l</li> </ul> <p>placebo: 0.6 mmol/l</p>
	<b>Bailey et al., 2014</b>	<p><b>Reduções de FPG (102 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 5mg versus placebo +MET: 0,69 mmol/L (p=0,044)</li> <li>• DAPA 10 mg versus placebo +MET: 1.12 mmol/L (p=0,001)</li> </ul>
	<b>Schumm-draeger et al.,</b>	Houve diferenças significativas na redução

	<b>2014</b>	média na glicemia de jejum na semana 1 e na semana 16 para os grupos DAPA 2,5mg 2x/dia e DAPA 5 mg 2x/dia versus placebo (p <0,0001).
	<b>Strojek et al., 2014</b>	<p><b>Redução de FPG (48 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg: reduções sustentadas de até 1,60 mmol/L</li> </ul> <p><b>Mudanças médias de FPG ajustadas da linha de base (48 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg + glimepirida: -0,93 mmol/L (IC 95% -1,26, -0,59)</li> <li>● DAPA 5mg + glimepirida: -0,92 mmol/L (IC 95% -1,24, -0,59)</li> <li>● DAPA 10mg + glimepirida: -1,60 mmol/L (IC 95% -1,90, -1,29)</li> <li>● placebo + glimepirida: 0,14 mmol/L (IC 95% -0,25, 0,54)</li> </ul> <p><b>Redução de PPG (48 semanas)</b>  DAPA 5mg + glimepirida: -1,38 mmol / L (95% IC -2,49, -0,27)  DAPA 10mg + glimepirida: -1,20 mmol / L (IC 95% -2,26, -0,14)</p>
	<b>Bailey et al., 2010</b>	<p><b>Reduções médias FPG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 0,99 a 1,30 mmol/L</li> <li>● placebo: 0,33 mmol/L</li> </ul>
	<b>List et al., 2009</b>	<p><b>Reduções médias FPG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 16 a 31 mg/dl</li> <li>● MET: 18 mg/dl</li> </ul> <p><b>Reduções da linha de base da PPG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 7,053 a 10,149 mg/minXdl</li> <li>● MET: 5,891 mg/minXdl</li> </ul>
Redução de peso corporal	<b>Sun et al., 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10mg + MET versus placebo + MET: -2,17 Kg ( IC95% -2,52, - 1,82; p&lt;0,001)</li> <li>● DAPA 10mg + insulina versus placebo + insulina: -2,45 Kg ( IC95% -2,99, - 1,92; p&lt;0,001).</li> </ul>
	<b>Yang et al., 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA versus placebo: -1,38 kg [IC 95% -1,9 0,77]; P &lt;0,0001).</li> </ul>
	<b>Yang et al., 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA + insulina versus placebo + insulina: -1,38 kg (IC 95% -1,95 a -0,77; p&lt;0,0001).</li> </ul>
	<b>Matthaei et al., 2015a; Matthaei et al., 2015b</b>	<p><u>Após 24 semanas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: -2,7 Kg</li> <li>● placebo: -0,6 kg</li> </ul> <p>Diferença média ajustada -2,1 kg; (p= 0,0001).</p>

		<p>Após 52 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: -2,7 kg</li> <li>● placebo: -0,7 Kg</li> </ul> <p>Diferença média ajustada -2,0 kg; (p= 0,0001).</p>
	<b>Bailey et al., 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 10 mg + MET versus placebo + MET: -2,60 Kg (p=0,016)</li> </ul> <p>Observado na semana 24 e mantido até 102 semanas</p>
	<b>Grandy et al., 2014a</b>	<p><b>Proporção de pacientes que relataram perda de peso na última consulta (24 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 1,7%</li> <li>● placebo: 27,5%</li> </ul> <p><b>Proporção de pacientes que relataram perda de peso na última consulta (50 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 36,0%</li> <li>● placebo: 31,5%</li> </ul> <p><b>Proporção de pacientes que relataram perda de peso na última consulta (102 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 34,1%</li> <li>● placebo: 29,7%</li> </ul>
	<b>Schumm-draeger et al., 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg 2x/dia: -2,84% (p &lt;0,0001)</li> <li>● DAPA 5 mg 2x/dia: -3,20% (p &lt;0,0001)</li> <li>● placebo: -1,04%</li> <li>● DAPA 10 mg 1x/dia: -2,76% (IC 95% -3,36, -2,15).</li> </ul> <p>As maiores diminuições foram observadas na primeira semana de tratamento.</p>
	<b>Strojek et al., 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg + glimepirida: -1,36 (95% IC -1,94, -0,79)</li> <li>● DAPA 5mg + glimepirida: -1,54 (95% IC -2,11, -0,96)</li> <li>● DAPA 10 mg + glimepirida: -2,41 kg (IC 95% -2,95, -1,87)</li> <li>● Placebo + glimepirida: -0,77 kg (95% IC -1,43, -0,12)</li> </ul>
	<b>Bailey et al., 2010</b>	<p><b>Proporção de reduções de peso corporal de 5% ou mais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5 mg: 18,1% (IC95% 9,9 a 26,3)</li> <li>● DAPA 5mg: 19,5% (IC95% 11,2 a 27,9)</li> <li>● DAPA 10mg: 22,1% (IC95% 13,5 a 30,6)</li> </ul>
	<b>List et al., 2009</b>	<b>Reduções médias</b>

		<p>DAPA: 2,5 a 3,4%          MET: 1,7%</p> <p><b>Proporção de pacientes que alcançaram reduções de peso corporal de 5%</b>          DAPA: 15,3 a 29,1%          placebo: 7,7%          MET: 16,1%</p>
Qualidade de vida	<b>Grandy et al., 2015</b>	<p>DAPA e placebo: Melhora nos escores da escala analógica visual EQ-5D, nos escores do IWQOL-Lite e do DTSQ, sem diferença significativa entre os grupos (<math>p &gt; 0,20</math>).</p> <p>DAPA e placebo: As pontuações do índice EQ-5D permaneceram as mesmas desde o início até a semana 52 (<math>p = 0,54</math>).</p> <p>Maior proporção de pacientes em uso de DAPA relatou melhora em todos os nove itens do SHIELD WQ-9 em comparação com o placebo (<math>p = 0,017</math>).</p>
	<b>Grandy et al., 2014a;          Grandy et al., 2014b</b>	<p><b>Proporção de pacientes que relatou melhoras na QVRS global</b>          DAPA + MET versus placebo + MET: 29,3% versus 14,0% (<math>p = 0,02</math>).</p> <p><b>Média (DP) do índice EQ-5D</b>          Início - DAPA: 0,85 (0,16); placebo: 0,82 (0,15)          Semana 102 - DAPA: 0,85 (0,19); placebo: 0,84 (0,19)</p> <p><b>Média (SD) escala visual analógica EQ-5D (VAS)</b>          Início - DAPA: 72,5(19,5); placebo: 73,7(15,6), <math>p = 0,66</math>          Semana 102 - DAPA: 79,8 (13,3); placebo: 78,2 (12,1)</p>

DAPA = dapaglifozina; MET = metformina

#### 5.4 Resultados de segurança

Os principais desfechos de segurança foram descritos e sumarizados no **Quadro 9**.

- Reações adversas e eventos adversos

Henry e colaboradores (2018) observaram que 21 pacientes no grupo dapagliflozina (42%) e 14 (28%) no grupo placebo relataram EA. Foram relatados EA graves por 3 indivíduos em uso de dapagliflozina e, destes, 2 descontinuaram o tratamento (um paciente apresentou desconforto abdominal e dor de cabeça e o

outro infecção genital fúngica). Quanto aos EA hipoglicêmicos, 6 pacientes (3 dapagliflozina e 3 placebo) no estrato de insulina apresentaram provável evento hipoglicêmico sintomático, considerados não- Graves. O evento adverso mais comum foi infecção do trato urinário (6% em cada grupo de tratamento). Não houve mortes.

No estudo de Matthaei e colaboradores (2015), 76 indivíduos em uso de dapagliflozina (69,7%) e 80 indivíduos em uso de placebo (73,4%) relataram pelo menos um EA. Quanto à ocorrência de EA graves, 7 pacientes em uso de dapagliflozina (6,4%) e 8 pacientes em uso de placebo (7,3%) relataram pelo menos um EA grave. Os pacientes em uso de dapagliflozina apresentaram maior proporção de eventos hipoglicêmicos (15,6%) quando comparados aos pacientes em uso de placebo (8,3%). Infecções genitais e do trato urinário ocorreram em 11 pacientes em uso de dapagliflozina (10%) e em 12 pacientes em uso de placebo (11%).

No estudo de Yang e colaboradores (2018), a dapagliflozina 10 mg foi bem tolerada, com EAs e EAs graves relatados para 71,2% e 5,8%, respectivamente, de pacientes que receberam dapagliflozina, em comparação com 80,5% e 13,5%, respectivamente, daqueles que receberam placebo. Nenhuma morte ou EA de cetoacidose diabética foram relatados. Hiperlipidemia foi o EA mais comum em ambos os grupos de tratamento, com uma ocorrência semelhante nos dois grupos (22,3% e 23,2% com dapagliflozina e placebo, respectivamente). As descontinuações devido a EAs e EAs graves foram baixas em ambos os grupos, relatadas para três (2,2%) e dois (1,4%) pacientes, respectivamente, no grupo dapagliflozina, em comparação com seis (4,5%) e três (2,3%) pacientes, respectivamente, no grupo placebo. Hipoglicemia: foi relatada em proporção semelhante de pacientes em ambos os grupos (30 [22,6%] no grupo dapagliflozina e 33 [23,7%] no grupo placebo), e não houve episódios de hipoglicemia grave ou eventos hipoglicêmicos que levaram à descontinuação. Infecção genital: apenas relatados por três pacientes do sexo feminino no grupo dapagliflozina (uma infecção genital, uma infecção vaginal e uma vulvovaginite); todos os eventos foram de intensidade leve a moderada. Infecções do trato urinário: foram relatadas em 12 pacientes, cinco no grupo dapagliflozina e sete no grupo placebo, e todos os

eventos foram de intensidade leve a moderada. Insuficiência renal: ocorreu em um paciente de cada grupo.

Segundo Bailey e colaboradores (2014) a proporção de eventos adversos foi similar entre os grupos de tratamento. Foram incomuns eventos hipoglicêmicos, com taxas de 5,3% para o grupo placebo + baixa dose de metformina e 4,6% para os grupos dapagliflozina. As infecções genitais e no trato urinário foram mais comuns nos grupos dapagliflozina do que no grupo placebo + baixa dose de metformina. Não houve alterações laboratoriais ou valores de pressão arterial significativas com dapagliflozina comparados com placebo + baixa dose de metformina.

No estudo de Schumm-draeger e colaboradores (2014) as proporções de pacientes com EAs foram baixas e semelhantes entre os grupos tratados com dapagliflozina 2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg duas vezes ao dia (33-40,0%); a proporção foi ligeiramente maior no grupo dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia (46,5%). As taxas de descontinuações atribuíveis aos EAs também foram baixas e semelhantes em todos os grupos de tratamento. EAs graves foram raros e levemente mais frequentes nos grupos tratados com dapagliflozina 2,5 e 5 mg duas vezes ao dia (4 e 1%, respectivamente) do que no grupo placebo (0%). Apenas três eventos hipoglicêmicos foram relatados em pacientes tratados com dapagliflozina. Nenhum desses eventos foi considerado importante e nenhum levou à descontinuação. Infecção do trato urinário: a ocorrência dos eventos foi pequena em todos os grupos de tratamento ( $\leq 5\%$ ), com todos os eventos considerados leves a moderados.

Strojek et al. (2014) observaram que as frequências de reações adversas graves relacionadas como relacionadas ao medicamento foram maiores nos grupos dapagliflozina em comparação com o grupo placebo. Eventos hipoglicêmicos foram relatados mais frequentemente nos grupos dapagliflozina (9,7 a 11,3%) do que no grupo placebo (6,8%).

No estudo de Bailey et al. (2010) ocorreram proporções semelhantes de EA hipoglicêmicos nos grupos dapagliflozina (2-4%) e grupo placebo (3%). Sinais, sintomas e outros relatos sugestivos de infecções genitais foram mais frequentes nos grupos

dapagliflozina (2,5 mg, 11 pacientes [8%]; 5 mg, 18 [13%]; 10 mg, 12 [9%]) do que na grupo placebo (7 [5%]). Além disso, 17 pacientes tiveram eventos adversos graves (quatro em cada um dos grupos dapagliflozina e um no grupo placebo). A excreção urinária de glicose aumentou em todos os grupos de dapagliflozina, mas não no grupo placebo. A mudança média da linha de base na semana 24 na proporção de glicose urinária (g) para creatinina urinária (g) variou de 10,8 a 32,2 para os grupos dapagliflozina versus -0,7 para o grupo placebo. Não houve alterações clinicamente significativas nos eletrólitos séricos em qualquer um dos grupos.

List et al. (2009) observaram EA com frequências similares entre os grupos. Não ocorreram mortes ou relatos de EA graves. Foram reportados EA hipoglicêmicos em 6-10% dos pacientes tratados com dapagliflozina, sem relação de dose; 4% no grupo placebo e 9% no grupo metformina. A ocorrência de infecção urinária e infecção genital variou de 5-12% e 2-7% nos pacientes tratados com dapagliflozina, e 9% e 2% para o grupo metformina, respectivamente. Ocorreram alterações laboratoriais de pequena magnitude, sendo elas: redução do ácido úrico sérico, aumento do magnésio e fosfato sérico e aumento do volume urinário de 24 horas e do hematócrito. Eventos hipotensivos ocorreram em 0-2% dos pacientes em uso de dapagliflozina e em 4% dos pacientes em uso de metformina.

**Quadro 9.** Principais eventos adversos descritos nos ensaios clínicos analisados

ESTUDOS	EVENTOS ADVERSOS		
	GERAIS	GLICÊMICOS	POR SISTEMAS DO CORPO HUMANO
<b>Henry et al., 2018</b>	EA <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 21 (42%)</li> <li>• placebo: 14 (28%)</li> </ul> EA GRAVES <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 3 indivíduos (2 indivíduos descontinuaram o tratamento)</li> <li>• Não houve mortes.</li> </ul>	EA HIPOGLICÊMICOS 6 pacientes no estrato de insulina <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 3</li> <li>• placebo: 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção do trato urinário: 6% em cada grupo de tratamento.</li> </ul>
<b>Matthaei et al.,</b>	PELO MENOS 1 EVENTO ADVERSO <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 76 (69,7%)</li> </ul>	EA HIPOGLICÊMICOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 15,6%</li> </ul>	INFEÇÕES GENITAIS E DO TRATO URINÁRIO

<p><b>2015b</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 80 (73,4%)</li> </ul> <p>PELO MENOS 1 EVENTO ADVERSO GRAVE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 7 (6,4%)</li> <li>• Placebo: 8 (7,3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 8,3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 11 (10%)</li> <li>• Placebo: 12 (11%)</li> </ul>
<p><b>Yang et al., 2018</b></p>	<p>EAs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 71,2%;</li> <li>• Placebo: 80,5%</li> </ul> <p>EAs GRAVES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 5,8%;</li> <li>• Placebo: 13,5%</li> </ul> <p>Hiperlipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 22,3%</li> <li>• Placebo: 23,2%</li> </ul> <p>Descontinuação devido a EAs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 2,2%</li> <li>• Placebo: 4,5%</li> </ul> <p>Descontinuações por EA graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 1,4%</li> <li>• Placebo: 2,3%</li> </ul> <p>Nenhuma morte ou EAs de cetoacidose diabética foram relatados.</p>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 30 (22,6%)</li> <li>• Placebo: 33 (23,7%)</li> </ul> <p>Não houve episódios de hipoglicemia grave ou eventos hipoglicêmicos que levaram à descontinuação.</p>	<p>INFECÇÃO GENITAL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 3 pacientes do sexo feminino no grupo (todos os eventos foram de intensidade leve a moderada).</li> </ul> <p>INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 5 pacientes</li> <li>• Placebo: 7 pacientes</li> </ul> <p>INSUFICIÊNCIA RENAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 1</li> <li>• Placebo: 1.</li> </ul>
<p><b>Bailey et al., 2014</b></p>	<p>A proporção similar entre os grupos de tratamento.</p>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 0-4,6%</li> <li>• Placebo + MET: 5,3%</li> </ul>	<p>INFECÇÕES GENITAIS E NO TRATO URINÁRIO: mais comuns nos grupos dapagliflozina do que no grupo placebo + MET.</p> <p>ALTERAÇÕES LABORATORIAIS</p> <p>Não houve alterações laboratoriais ou valores de pressão arterial significativas com dapagliflozina comparados com placebo + MET.</p>
<p><b>Schumm-draeger et al., 2014</b></p>	<p>EA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 2,5mg e DAPA 5mg 2x/dia: 33-40,0%</li> <li>• DAPA 10 mg 1xdia: 46,5%</li> </ul> <p>As taxas de descontinuação atribuíveis aos EAs foi baixa e semelhante em todos os grupos de tratamento.</p> <p>EA GRAVE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA 2,5mg 2xdia: 4%</li> <li>• DAPA 5 mg 2xdia: 1%</li> <li>• Placebo: 0%</li> </ul>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: 3</li> </ul> <p>Nenhum desses eventos foi considerado importante e nenhum levou à descontinuação.</p>	<p>INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO</p> <p>Ocorrência baixa em todos os grupos de tratamento (<math>\leq 5\%</math>), com todos os eventos considerados leves a moderados.</p>
<p><b>Strojek et al., 2014</b></p>	<p>Freqüências de EA graves maiores nos grupos dapagliflozina em comparação com o grupo placebo.</p>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAPA: variou de 9,7 a 11,3% entre os grupos;</li> <li>• Placebo: 6,8%</li> </ul>	

<p><b>Bailey et al., 2010</b></p>	<p>EA GRAVES: 17 pacientes (quatro em cada um dos grupos dapagliflozina e um no grupo placebo).</p>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 2-4%</li> <li>● placebo (3%).</li> </ul>	<p>INFECÇÕES GENITAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA 2,5mg: 11 (8%)</li> <li>● DAPA 5 mg: 18 (13%);</li> <li>● DAPA 10 mg: 12 (9%)</li> <li>● placebo: 7 (5%)</li> </ul> <p>ALTERAÇÕES LABORATORIAIS</p> <p>A proporção de glicose urinária (g) para creatinina urinária (g) variou de 10,8 a 32,2 para os grupos dapagliflozina versus -0,7 para o grupo placebo.</p> <p>Não houve alterações clinicamente significativas nos eletrólitos séricos..</p>
<p><b>List et al., 2009</b></p>	<p>EA: Frequências similares entre os grupos.</p> <p>Não ocorreram mortes ou relatos de EA graves.</p> <p>Eventos hipotensivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 0-2%</li> <li>● MET: 4%</li> </ul>	<p>EA HIPOGLICÊMICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 6-10%</li> <li>● MET: 9%</li> </ul>	<p>INFECÇÃO URINARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 5-12%</li> <li>● MET: 9%</li> </ul> <p>INFECÇÃO GENITAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DAPA: 2-7%</li> <li>● MET: 2%</li> </ul> <p>ALTERAÇÕES LABORATORIAIS</p> <p>Redução do ácido úrico sérico, aumento do magnésio e fosfato sérico, aumento do volume urinário de 24 horas e o hematócrito.</p>

<sup>1</sup> Doses dos fármacos não estavam descritas de forma clara ou eram variadas. Abreviaturas: DAPA - Dapagliflozina;

MET - Metformina; SU - Sulfoniluréias; OR - Odds ratio; DP - desvio-padrão.

### 5.5 Qualidade das evidências

Foi possível verificar que a qualidade da revisão sistemática de Sun *et al.* (2014) foi moderada, visto que um domínio crítico não foi cumprido, além de apresentar uma falha não crítica. O domínio crítico afetado: os autores da revisão não explicaram a seleção dos desenhos dos estudos incluídos e não forneceram uma lista dos estudos excluídos com as respectivas justificativas das exclusões.

As avaliações do risco de viés pela ferramenta Cochrane dos ECRs incluídos estão demonstradas na **Figura 2**.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bailey et al., 2010	+	+	+	+	+	+	-
Bailey et al., 2014	+	?	+	?	+	+	-
Grandy et al, 2014a	+	+	+	?	-	?	-
Grandy et al., 2014b	+	+	+	?	-	?	-
Grandy et al., 2015	?	?	+	-	+	?	-
Henry et al., 2018	+	+	+	+	+	+	-
List et al., 2009	+	?	+	-	+	+	-
Matthaei et al., 2015a	+	+	+	?	?	+	-
Matthaei et al., 2015b	+	+	+	?	?	+	-
Shumm-draeger et al., 2014	+	?	+	?	+	+	-
Strojek et al., 2014	+	+	+	?	+	+	-
Yang et al., 2016	+	+	+	+	+	+	-
Yang et al., 2018	+	+	+	?	+	+	-

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés pela ferramenta Cochrane dos ECRs

## 6. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE

O *National Institute for Care and Excellence* (NICE), do Reino Unido, recomendou o uso da dapagliflozina como monoterapia para o tratamento do DM2 em adultos em caso de contraindicação à metformina e quando dieta e exercícios físicos não fornecerem controle glicêmico adequado. No entanto, a dapagliflozina só está indicada se o uso de sulfonilureia ou pioglitazona não for apropriado e se um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) não puder ser prescrito. O NICE recomendou ainda o uso de dapagliflozina em terapia tripla com metformina e sulfonilureia.

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomenda que a dapagliflozina seja incluída para o tratamento de DM2 em combinação com metformina e sulfonilureia. A recomendação ocorreu devido à falta de evidências robustas, visto que o único ECR conduzido em pacientes com DM2, que apresentavam controle glicêmico inadequado com metformina e sulfonilureia, possuía limitações significativas, como tamanho pequeno da amostra e dose avaliada no estudo diferente da recomendada no Canadá. Devido a essas limitações, o Comitê considerou que o benefício clínico estimado do tratamento com dapagliflozina é incerto nessa população de pacientes. Observou ainda que existem várias outras farmacoterapias alternativas disponíveis para o tratamento do DM2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina e uma sulfonilureia.

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso de dapagliflozina no tratamento de DM2 como terapêutica dupla, em combinação com metformina, quando a metformina associada a dieta e exercício físico não fornecer controle glicêmico adequado e o uso de sulfonilureia for contra-indicado. A SMC também recomenda o uso em combinação com insulina e em terapêutica tripla com metformina e sulfonilureia, como alternativa a um inibidor da dipeptidil peptidase-4.

A agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)

recomendou a inclusão de dapagliflozina na lista de medicamentos da Austrália. A recomendação destinou-se ao tratamento de pacientes adultos com DM2 como adjuvante no tratamento com metformina, sulfonilureia ou insulina.

No Brasil, a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Até a data de elaboração deste PTC, não foi protocolado, junto à CONITEC, requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação de dapagliflozina para o tratamento de DM2.

## 7. RECOMENDAÇÕES

A DM2 representa uma importante demanda para o sistema de saúde, tanto pela prevalência quanto pelas complicações, quando não é devidamente tratada. Embora existam medicamentos de diversas classes farmacoterapêuticas disponíveis para tratar tal doença, é comum o desenvolvimento e registro de novos medicamentos. A dapagliflozina é um desses exemplos, e pertence à classe de inibidores de SGLT-2. As evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia e segurança do seu uso em monoterapia ou em associação com metformina, sulfonilureia e/ou insulina, em comparação aos mesmos medicamentos que a dapagliflozina foi associada foram avaliadas no presente PTC.

Dentre os 12 estudos incluídos, um foi RS com meta-análises e 11 ECR. A dapagliflozina apresentou melhores resultados para os desfechos de eficácia em relação aos outros medicamentos avaliados e apresentou perfil de segurança similar aos demais medicamentos. Porém, foram relatadas maiores frequências de eventos adversos relacionados a infecções genitais e urinárias e mortes nos grupos em uso de dapagliflozina, em diferentes doses e posologias, se comparado aos demais medicamentos. Um estudo comparou a dapagliflozina em monoterapia e metformina XR, e demonstrou que ela é mais eficaz do que a metformina na redução de HbA1c quando utilizada em doses de 10 mg e 5 mg, e a dapagliflozina apresentou maiores reduções de peso corporal em todas as doses quando comparada a metformina XR. Sete estudos, sendo cinco ECR e a RS, avaliaram o uso da dapagliflozina em associação com metformina observando em sua maioria melhores resultados de eficácia quando utilizada em associação do que a monoterapia com metformina. Em quatro estudos, sendo quatro ECR e a RS foi avaliada a dapagliflozina em associação com insulina, indicando maiores benefícios para eficácia quando utilizada em associação do que a monoterapia com insulina. Em um ECR foi avaliado a associação com sulfonilureia (glimepirida), sendo os melhores resultados de eficácia observados no grupo em associação do que monoterapia com sulfonilureia. Dois ECRs avaliaram a dapagliflozina associada a metformina e sulfonilureia identificando benefício superiores na terapia tripla em relação à dupla (metformina e sulfoniluréia). Estes resultados foram

encontrados majoritariamente em pacientes com uso de metformina, insulina ou sulfonilureia, porém inadequadamente controlados apenas com esses medicamentos, e na maioria dos estudos ao associar a dapagliflozina aos tratamentos houve melhora da eficácia.

De forma geral, a qualidade metodológica desses estudos foi moderada segundo as ferramentas aplicadas. Entretanto, deve-se considerar que a variabilidade das doses de metformina e insulina (tanto em associação como no grupo comparador) foi ampla e nem sempre descrita em detalhes, os períodos de tratamentos avaliados foram geralmente curtos, o que dificulta a avaliação da durabilidade dos resultados obtidos para eficácia da dapagliflozina, e os estudos avaliados foram em sua maioria patrocinados pela indústria farmacêutica. Além disso, deve-se considerar o alerta emitido pela gerência de farmacovigilância da ANVISA sobre a ocorrência de rara doença grave e infecciosa da região genital e áreas adjacentes em pacientes com DM2 tratados com inibidores da SGLT2 (ANVISA, 2018). É importante avaliar também o contexto na qual a terapia com dapagliflozina é utilizada, se em pacientes virgens de tratamento ou não, e se utilizada em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais.

## 8. CONCLUSÕES

Logo, recomenda-se fracamente a utilização da dapagliflozina no tratamento da DM2 em monoterapia e em associação com metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina em pacientes que realizaram uso de prévio de outros antidiabéticos, porém não apresentaram controle glicêmico adequado apenas com esses medicamentos.

## 9. REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Forxiga, bula do medicamento. 2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?substancia=25304>>. Acesso em 30 de janeiro de 2019. 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Registro ANVISA FORXIGA. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25304>> Acesso em 30 de janeiro de 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Informações técnicas. Inibidores Do Cotransportador Sódio-glicose 2 (SglT2): Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina E Ertugliflozina (Invokana, Forxiga, Xigduo Xr, Jardiance). Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset\\_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/inibidores-do-cotransportador-sodio-glicose-2-sglT2-canagliflozina-dapagliflozina-empagliflozina-e-ertugliflozina-invokana-forxiga-xigduo-xr-jardiance/33868?redirect=%2Fmedicamentos&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/inibidores-do-cotransportador-sodio-glicose-2-sglT2-canagliflozina-dapagliflozina-empagliflozina-e-ertugliflozina-invokana-forxiga-xigduo-xr-jardiance/33868?redirect=%2Fmedicamentos&inheritRedirect=true)> Acesso em 02 de abril de 2019. 2018.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Informações técnicas Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 16, de 01 de Abril de 2014. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)> Acesso em 30 de janeiro de 2019. 2014.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)> Acesso em: 30 de janeiro de 2019. 2013.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Disponível em:< [www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)> Acesso em 30 de janeiro de 2019. 2010.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RE nº 251, de 30 de janeiro de 2009. Disponível em:< [www.anvisa.gov.br/legis](http://www.anvisa.gov.br/legis)> Acessado em: 26 de julho de 2019. 2009.

ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under InSulin therapY) trial. *Diabetes Obes Metab*, 19(4):562-570, 2017.

ATLAS, I. D. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas: Brussels, Belgium 2012. Disponível em <<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>>. Acesso em 03 de fevereiro de 2019.

BAILEY, C. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 4, p. 531-541, 2015.

BAILEY, C. J. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 375(9733):2223-2233, 2010.

BERTOLDI, A. D. et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Globalization and health*, 9(1):62, 2013.

BLASLOV, K. et al., 2018. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *World journal of diabetes*, 9(12):209, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014.

BRUNTON, S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *Int J Clin Pract*, 68(5):557-67, 2014.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Dapagliflozin (Forxiga). Disponível em <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445\\_complete\\_Forxiga-May\\_2\\_16-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0445_complete_Forxiga-May_2_16-e.pdf)>. Acesso em 20 de fevereiro de 2019.

CHO, N. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138: 271-281, 2018.

COSTA, A. F. et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 33, 2017.

DEFRONZO, R. A. et al. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes*, 62(11):3920-6, 2013.

EMA, European Medicines Agency – Science Medicines Health (Org.). Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Forxiga (Dapagliflozina). 2018. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf)>. Acesso em 30 de janeiro de 2019.

GARTLEHNER G, HANSEN R, NISSMAN D, LOHR K, CAREY T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.

GEDAWY, A.; MARTINEZ, J.; AL-SALAMI, H. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies, 70(2):197-213, 2018.

GHARRAVI, A. M. et al. Current status of stem cell therapy, scaffolds for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018.

GRANDY, S. et al. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(7):645-650, 2014.

GRANDY, S. et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years. *International journal of clinical practice*, 68(4): 486-494, 2014.

GRANDY, S. et al. Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(3): 306-309, 2016.

GRUNDY, S. M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7): 635-643, 2012.

HAUSENLOY, D. J.; YELLON, D. M. GLP-1 therapy: beyond glucose control. *Circ Heart Fail*, 1(3):147-179, 2008.

HENRY, R. R. et al. Effects of dapagliflozin on 24-hour glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(11):715-724, 2018.

HIGGINS JPT, GREEN S. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*

version 5.0.2. The Cochrane Collaboration. England: John Wiley & Sons Ltd, 2008.

INZUCCHI et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1): 140-149, 2015. Disponível em: <

<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/38/1/140.full.pdf> >. Acesso em 30 de março de 2019.

INZUCCHI et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 35(6): 1364-1379, 2012.

KALRA, S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther*, 5(2): 355-66, 2014.

KAMRAN, M.; PETERSON, R. G.; DOMINGUEZ, J. H. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(6): 943-948, 1997.

KASPER, D. L.; HARRISON, T. R. *Harrison's principles of internal medicine*. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2012.

KENDALL, D. M. Thiazolidinediones: the case for early use. *Diabetes Care*, 29(1): 154-7, 2006.

LEVINE, R. Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care*, 7(1):3-7, 1984.

LIN, S. H. et al. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *PeerJ*, 6, 2018.

LIST, J. F. et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32(4):650-657, 2009.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. *Diabetes care*, 15(11): 1509-1516, 1992.

MATTHAEI, S. et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*, 38(3):365-72, 2015.

MATTHAEI, S. et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 17(11):1075-84, 2015.

MILECH, A. et al. *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016)*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND EXCELLENCE (NICE). Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. Highly specialised technologies guidance. 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta418/resources/dapagliflozin-in->

triple-therapy-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82604609944261>. Acesso em 26 de março de 2019.

NOONAN, W.; SHAPIRO, V.; BANKS, R. Renal glucose reabsorption during hypertonic glucose infusion in female streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences*, 68(26):2967-2977, 2001.

OGURTSOVA, K. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128:40-50, 2017.

OLIVEIRA, J. E. P. D.; JUNIOR, R.; VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Public Summary Document: Dapagliflozin. Jul 2013. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin-psd-07-2013.pdf>>. Acesso em 02 de março de 2019.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98(4):2133-2223, 2018.

QUIANZON, C. C. L.; CHEIKH, I. E. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2(3):10.3402, 2012.

RICHTER, B. et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, 2008.

RODBARD, H. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice*, 13(1): 1-68, 2007.

RÖDER, P. V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*, 48(3):219, 2016.

ROGLIC, G. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes care*, 28(9):2130-2135, 2005.

SCHUMM-DRAEGER, P. M. et al. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(1):42-51, 2015.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). SMC Advice No. (799/12) - dapagliflozin (Forxiga). 2014. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1514/dapagliflozin\\_forxiga\\_2nd\\_resub\\_final\\_june\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1514/dapagliflozin_forxiga_2nd_resub_final_june_2014_for_website.pdf)>. Acesso em 27 de março de 2019.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10): 1013–1020, 2009.

SHIN, J. A. et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *Journal of diabetes investigation*, 4(4):334-343, 2013.

SPIEGEL, K. et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*, 99(5):2008-2019, 2005.

STONEHOUSE, A. H.; DARSOW, T.; MAGGS, D. G. Incretin-based therapies. *J Diabetes*, 4(1):55-67, 2012.

STROJEK, K. et al. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther*, 5(1): 267-83, 2014.

SUN, Y.-N. et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 4(4), 2014. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/4/4/e004619.full.pdf>>. Acesso em 02 de março de 2019.

TAN, S. Y. et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018.

VILSBØLL, T.; HOLST, J. J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47(3):357-366, 2004.

WELLS GA, O'CONNELL D, PETERSON J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em 07 de março de 2018.

WHO. Global report on diabetes, 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>>. Acesso em 27 de fevereiro de 2019.

WILDING, J. P. et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*, 16(2):124-36, 2014.

ZAND, H.; MORSHEDZADEH, N.; NAGHASHIAN, F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11: S307-S309, 2017.

YANG, W. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial. *J Diabetes*, 8(6):796-808, 2016.

YANG, W. 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*, 10(7):589-599, 2018.

**10. APÊNDICE ÚNICO.** Busca de evidências sobre o uso da Dapagliflozina para o tratamento da diabetes tipo 2, em base de dados

Base eletrônica	Termos da busca	Número de artigos recuperados
<p><i>Medline (via Pubmed)</i></p>	<p>((("2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [Supplementary Concept]) OR ("dapagliflozin"[Text Word] OR "(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6- (hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"[Text Word] OR "forxiga"[Text Word] OR "BMS 512148"[Text Word] OR "BMS512148"[Text Word] OR "BMS-512148"[Text Word]))) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant"[Text Word] OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent"[Text Word] OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Stable"[Text Word] OR "Stable Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Type II"[Text Word] OR "NIDDM"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Maturity-Onset"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset"[Text Word] OR "Maturity-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Maturity Onset Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "MODY"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Slow-Onset"[Text Word] OR "diabetes Mellitus, Slow Onset"[Text Word] OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Type 2 Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Maturity-Onset Diabetes"[Text Word] OR "Diabetes, Maturity-Onset"[Text Word] OR "Maturity Onset Diabetes"[Text Word] OR "Type 2 Diabetes"[Text Word] OR "Diabetes, Type 2"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset"[Text Word] OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus"[Text Word] OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset"[Text Word]))</p>	<p>456</p>

<p><i>The Cochrane Library</i></p>	<p>#1 "dapagliflozin"          #2 "forxiga"          #3 "BMS512148"          #4 "BMS-512148"          #5 #1 or #2 ou #3 or #4          #6 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees          #7 "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent"          #8 "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant"          #9 "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant"          #10 "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"          #11 "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent"          #12 "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent"          #13 "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"          #14 "Diabetes Mellitus, Stable"          #15 "Stable Diabetes Mellitus"          #16 "Diabetes Mellitus, Type II"          #17 "NIDDM"          #18 "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent"          #19 "Diabetes Mellitus, Maturity-Onset"          #20 "Diabetes Mellitus, Maturity Onset"          #21 "Maturity-Onset Diabetes Mellitus"          #22 "Maturity Onset Diabetes Mellitus"          #23 "MODY"          #24 "Diabetes Mellitus, Slow-Onset"          #25 "diabetes Mellitus, Slow Onset"          #26 "Slow-Onset Diabetes Mellitus"          #27 "Type 2 Diabetes Mellitus"          #28 "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus"          #29 "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus"          #30 "Maturity-Onset Diabetes"          #31 "Diabetes, Maturity-Onset"          #32 "Maturity Onset Diabetes"          #33 "Type 2 Diabetes"          #34 "Diabetes, Type 2"          #35 "Diabetes Mellitus, Adult-Onset"          #36 "Adult-Onset Diabetes Mellitus"          #37 "Diabetes Mellitus, Adult Onset"          #38 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 ou #36 or #37          #39 #5 and #38</p>	<p>419</p>
<p><i>EMBASE</i></p>	<p>EMB.EXACT.EXPLODE("dapagliflozin") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("non insulin dependent diabetes mellitus"))</p>	<p>1.870</p>

<p>LILACS</p>	<p>("dapagliflozin" OR "forxiga" OR "BMS 512148" OR "BMS512148" OR "BMS-512148") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Stable" OR "Stable Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II" OR "NIDDM" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Maturity Onset" OR "Maturity-Onset Diabetes Mellitus" OR "Maturity Onset Diabetes Mellitus" OR "MODY" OR "Diabetes Mellitus, Slow-Onset" OR "diabetes Mellitus, Slow Onset" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus" OR "Maturity-Onset Diabetes" OR "Diabetes, Maturity-Onset" OR "Maturity Onset Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Adult Onset")</p>	<p>2</p>
---------------	--	----------