

EMPAGLIFLOZINA

Indicação: Diabetes Mellitus Tipo 2

Centro Cochrane do Brasil

São Paulo, 29 de abril 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título Empagliflozina no tratamento da diabetes mellitus

Local e data: São Paulo, 29 de abril de 2019.

Instituição: Centro Cochrane do Brasil:

Potenciais conflitos de interesse: Nenhum conflito de interesse a declarar.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta

A empaglifozina (EMPA), como monoterapia ou em combinação, é eficaz e segura para o tratamento de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) quando comparada com placebo ou outros hipoglicemiantes orais?

Contextualização sobre a doença

A DM2 é definida por hiperglicemia decorrente de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou ambos. A sua incidência e prevalência têm aumentado nos últimos 25 anos em decorrência da elevação mundial de obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população. A DM2 está associada a maior mortalidade por doença cardiovascular e há evidências de que controle intensivo dos níveis de glicose e lipídios, bem como da pressão arterial têm impacto importante no prognóstico da doença.

Caracterização da tecnologia

A EMPA pertence à classe dos inibidores da proteína de transporte de sódio-glicose 2 (SGLT-2). Essa classe de hipoglicemiantes orais aumenta a eliminação de glicose na urina (glicosúria) por bloquear a reabsorção de glicose no túbulo renal proximal.

Comparadores

As opções no tratamento da diabetes mellitus disponíveis são: metformina e sulfonilureias (glibenclamida, glipizida, glimepirida e gliclazida).

Avaliações prévias da tecnologia

A Conitec, no Relatório 403 (dezembro de 2018), recomenda a não incorporação da EMPA para pessoas com DM2 e alto risco cardiovascular, com foco especial na população acima de 65 anos.

Busca e análise de evidências científicas

Foram feitas buscas nas bases de dados do MEDLINE, Biblioteca Cochrane, LILACS e TripDatabase, além de busca manual das revisões sistemáticas, artigos de revisão narrativa e diretrizes.

Estudos incluídos

Três revisões sistemáticas foram incluídas, duas avaliando eventos cardiovasculares e mortalidade e uma revisão sistemática avaliando controle glicêmico e eventos adversos.

Breve justificativa para a recomendação

Duas revisões sistemáticas observaram que a EMPA é efetiva em reduzir mortalidade por todas as causas e mortalidade por causas cardiovasculares. Entretanto, quando se avalia os eventos cardiovasculares separadamente, por exemplo risco de AVC ou IAM, não foi constatada superioridade da EMPA em relação ao placebo ou à metformina. EMPA se mostrou eficaz na redução da glicemia sérica, da hemoglobina glicosilada (HbA1C), do peso corporal e da pressão arterial. O uso da EMPA não foi associado a aumento do risco de infecção urinária, hipoglicemia ou hiperglicemia, mas aumentou o risco de infecção genital.

Conclusão

A partir das evidências disponíveis no momento, concluímos que a EMPA pode ser recomendada em pacientes que não tenham glicemia controlada ou que apresentem intolerância ao uso de metformina ou outros hipoglicemiantes orais.

Observação

A equipe técnica do projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	Error! Bookmark not defined.
RESUMO EXECUTIVO	3
Lista de Abreviaturas e Siglas	Error! Bookmark not defined.
Contexto (objetivo e motivação)	8
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	10
Descrição da condição	10
Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)	10
Critérios e métodos diagnósticos	10
Aspectos de prognóstico	11
Aspectos regulatórios	12
Informações econômicas	13
Disponibilidade no SUS	13
Disponibilidade na Saúde Suplementar	13
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)	13
METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS:	14
Critérios de inclusão de estudos	15
Critérios de exclusão de estudos	15
Busca por estudos	16
Seleção dos estudos	17
Avaliação crítica dos estudos incluídos	17
Apresentação dos resultados	17
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	18
RESULTADOS	19
Resultados da busca	19
CARACTERIZAÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	20
Características dos estudos incluídos	Error! Bookmark not defined.
Considerações gerais relacionadas à segurança e Eventos Adversos	1
Recomendações	2
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	2
CONCLUSÕES	3
REFERÊNCIAS	4

Lista de Abreviaturas e Siglas

AMSTAR - A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC - Acidente Vascular Cerebral
BVS – Biblioteca virtual em saúde
CDSR - The Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL - The Cochrane Central Register of Controlled Trials
Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DeCIT - Departamento de Ciências e Tecnologia
DM - Diabetes Mellitus
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DPP-4 - *Dipeptidyl peptidase-4 (dipeptidil peptidase 4)*
ECR – Ensaio clínico randomizado
EMA – *European Medicine Agency*
EMPA - Empagliflozina
FDA - *Food and Drugs Administration*
GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1)*
GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HbA1C - Hemoglobina glicosilada
IAM - Infarto Agudo do Miocárdio
IC95% - Intervalo de confiança 95%
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE – *National of Institute for Health and Care Excellence*
NND - Número Necessário para causar Dano
NNT - Número Necessário para Tratar
OR – odds ratio
PTC – Parecer Técnico-científico
RR – Risco relativo

SGLT-2 - *Sodium-glucose cotransporter type 2 (inibidores da proteína de transporte de sódio-glicose 2)*

Contexto (objetivo e motivação)

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 real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². 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 EMPA (EMPA) para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da EMPA em monoterapia ou adjuvante a outros hipoglicemiantes orais. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança de esquemas contendo EMPA, especificamente para DM2.

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 Saúde³.

Pergunta estruturada

A empagliflozina (EMPA), como monoterapia ou em combinação, é efetiva e segura para o tratamento de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) quando comparada com o placebo ou outros hipoglicemiantes orais?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com exposto abaixo:

P – Pessoas com DM2

I – Empagliflozina em monoterapia ou como terapia combinada

C – Placebo ou outros hipoglicemiantes orais

O – Desfechos de eficácia (cardiovasculares, internações, qualidade de vida), laboratoriais (redução hemoglobina glicada), e de segurança (eventos adversos graves, incluindo hipoglicemias graves).

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

A diabetes mellitus (DM) é caracterizada pela presença de níveis de glicose no sangue elevados (hiperglicemia) decorrente de defeitos na secreção de insulina ou na ação da insulina ou ambos. Existem duas formas primárias de DM:

- Diabetes mellitus insulino-dependente (diabetes mellitus tipo 1, DM1);
- Diabetes mellitus não dependente de insulina (diabetes mellitus tipo 2, DM2) ⁴.
A hiperglicemia crônica quando não tratada está associada a danos a longo prazo, disfunção e falha de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos ⁵.

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

A incidência e prevalência da diabetes mellitus têm aumentado nos últimos 25 anos em decorrência da elevação mundial de obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população. Também tem se observado aumento da prevalência na população mais jovem, incluindo crianças e adolescentes⁶.

Em 2013, a estimativa da prevalência global era de 8,3% entre as pessoas de 20 - 79 anos, portanto haveria 382 milhões de pessoas com diabetes mellitus, sendo que 90% destes seriam portadores diabetes mellitus tipo 2 e 10% com diagnóstico de diabetes mellitus tipo I. Acredita-se que haverá 592 milhões de indivíduos diabéticos em 2035⁷.

No Brasil, a prevalência de diabetes mellitus está em torno de 8% e com a prevalência aumentando com a idade, chegando a 17% entre pacientes acima de 60 anos⁸.

Critérios e métodos diagnósticos

Para o diagnóstico da diabetes mellitus adota-se os critérios da *American Diabetes Association* (ADA) que define portadores de DM2 pacientes que apresentam⁹:

- Alteração na hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\geq 6,5\%$.

Ou

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg / dl. O jejum deve ser de pelo menos 8 horas.

Ou

- Glicose plasmática ≥ 200 mg / dl no teste de tolerância de glicose oral de 2-h. O teste deve ser realizado conforme descrito pela Organização Mundial de Saúde, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água.

Ou

- Sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg / dl.

Aspectos de prognóstico

A DM2 está associada a maior mortalidade por doença cardiovascular¹⁰ e há evidências de que controle intensivo dos níveis de glicose e lipídios, bem como da pressão arterial tem impacto importante no prognóstico da doença¹¹.

No Brasil, das doenças crônicas, a DM2 e suas complicações é a que tem maior impacto na morbidade e mortalidade¹².

O custo anual do atendimento ambulatorial de pacientes com DM2 na rede pública no Brasil é na ordem de R\$ 2.108,00 por paciente, dos quais R\$ 1.335,00 por paciente são decorrentes de custos diretos (63,3%) e R\$ 773,00 são por custos indiretos (36,7%). As complicações relacionadas a doença estão associadas com elevação destes custos e o tratamento farmacológico corresponde a maior parcela dos custos diretos¹³.

Diretrizes de tratamento

Os objetivos do tratamento para o DM2 são prevenir ou retardar as complicações e manter a qualidade de vida. Isso requer controle da glicemia e do gerenciamento dos fatores de risco cardiovascular, acompanhamento regular e, mais importante, uma abordagem centrada no paciente no sentido de melhorar o seu envolvimento nas atividades de autocuidado¹⁴.

Um sistema de educação e apoio ao autogerenciamento do diabetes são considerados aspectos fundamentais no tratamento do diabetes e consiste em mudanças no estilo de vida, incluindo orientação nutricional, prática de atividade física, perda de peso, aconselhamento para cessação do tabagismo e apoio psicológico. Há evidências de alta qualidade que a implantação de sistema de educação e apoio ao autogerenciamento do diabetes é um modelo de intervenção que tem se mostrado custo-efetivo, melhorando significativamente os resultados clínicos e psicológicos, obtendo melhora no controle glicêmico, reduzindo as internações hospitalares, melhorando o conhecimento do paciente e reduzindo o risco de mortalidade por todas as causas, além de melhorar a aderência aos tratamentos farmacológicos¹⁴.

A metformina é ainda medicação de primeira linha de escolha em pacientes com diabetes tipo 2, pois tem se mostrada efetiva na redução da concentração de HbA1C, não causa hipoglicemia e pode ter efeitos benéficos sobre a pressão arterial e no perfil dos lipídios¹⁴. Outros hipoglicemiantes orais e insulinas são alternativas como tratamento adjuvante da metformina ou para os casos de intolerância.

Descrição da tecnologia

A EMPA pertence a classe dos inibidores da proteína de transporte de sódio-glicose 2 (SGLT-2). Essa classe de hipoglicemiantes orais aumentam a eliminação de glicose na urina (glicosúria) por bloquear a reabsorção de glicose no túbulo renal proximal. Seu efeito em reduzir os níveis séricos de glicose depende da quantidade de glicose que alcança o túbulo proximal e a extensão de inibição da reabsorção de glicose no rim¹⁵.

Aspectos regulatórios

A EMPA foi registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 21/07/2014 sob o número 103670172, nas concentrações de 10 e 25mg¹⁶.

EMPA foi aprovada e registrada pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) em 08/01/2014¹⁷ e pela *European Medicine Agency* (EMA) em 22/05/2014, sob o número EMEA/H/C/002677¹⁸.

Informações econômicas

EMPA

Utilizando código BR 0434874 para o EMPA, concentração 25 mg, no Banco de Preços em Saúde, verificamos que o preço unitário de um comprimido, em compra realizada em janeiro de 2019, variou de R\$ 4,47 a R\$ 5,68. A posologia recomendada é um comprimido ao dia, o que resulta em custo mensal que pode variar de R\$134,10 a R\$170,40 e um custo anual de R\$1.609,20 a R\$2.044,80¹⁹.

A EMPA, concentração 10 mg, em compra realizada em fevereiro de 2019 foi comprada a um custo unitário de R\$ 4,60 a R\$5,65 por comprimido, resultando num custo mensal que pode variar de R\$138,00 a R\$169,50 e um custo anual de R\$1.656,00 a R\$2.034,00.

Disponibilidade no SUS

A EMPA não está disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Não encontramos informações de que a EMPA tenha sido padronizada pela ANS.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores) disponíveis no SUS

- Metformina: medicamento para uso oral que reduz a glicose plasmática por meio de múltiplos mecanismos. Está disponível como uma formulação de liberação imediata que é tipicamente administrada duas vezes por dia. Também está disponível em formulações de liberação prolongada para administração uma ou duas vezes ao dia¹⁴.
- Sulfoniluréias: são medicamentos orais que reduzem a glicose ao estimular a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Eles são baratos, amplamente disponíveis e têm alta eficácia na redução da glicose. A glibenclamida tem um risco maior de hipoglicemia em comparação com a glipizida, glimepirida e gliclazida¹⁴.

- Insulina: numerosas formulações de insulina estão disponíveis com diferentes durações de ação. As insulinas humanas (NPH, regular [R] e combinações pré-misturadas de NPH e R) são insulinas recombinantes derivada de DNA humano¹⁴.

Quadro 1. Custos dos medicamentos comparadores disponíveis no SUS (de acordo com BPS, custo médio dos últimos 18 meses).

Medicamento	Dose diária	Custo unitário	Custo mensal	Custo anual
Metformina 850mg	2 comprimidos	R\$ 0,0497	R\$ 2,98	R\$ 35,78
Glibenclamida 5mg	1 comprimido	R\$ 0,018	R\$ 0,54	R\$ 6,48
Glicazida 30mg	1-3 comprimidos	R\$ 0,37	R\$ 11,10 a R\$ 44,40	R\$ 133,20 a R\$ 532,80

<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>

METODOLOGIA PARA A BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Este PTC partiu da seguinte pergunta seguindo o acrônimo PICO:

P – Pessoas com DM2

I – Empagliflozina em monoterapia ou como terapia combinada

C – Placebo ou outros hipoglicemiantes orais

O – Desfechos de efetividade clínica (cardiovasculares, internações, qualidade de vida), laboratoriais (redução hemoglobina glicada), e de segurança (eventos adversos graves, incluindo hipoglicemias graves). Se estiverem de acordo, esta sugestão já foi incorporada.

Critérios de inclusão de estudos

Desenho de estudo

A pesquisa nas bases de dados se direcionou inicialmente para estudos de revisões sistemáticas, caso não se encontrasse revisões sistemáticas ou, caso tais revisões fossem consideradas desatualizadas ou de baixa qualidade, seria considerada busca por ensaios clínicos randomizados. Em havendo uma ou mais revisões sistemáticas recentes, os resultados do PTC foram embasados nas revisões com maiores pontuações na qualidade metodológica de acordo com a ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* ²⁰.

Participantes

Pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Comparações

- EMPA monoterapia *versus* qualquer outro hipoglicemiante oral
- EMPA em combinação com qualquer outro hipoglicemiante oral ou insulina *versus* a mesma combinação de hipoglicemiante oral ou insulina (sem EMPA).

Desfechos

Desfechos primários

- mortalidade (todas as causas e relacionadas ao diabetes, incluindo morte por doença vascular, doença renal e hipoglicemia);
- complicações diabéticas (qualquer complicação micro ou macrovascular);
- controle glicêmico (medido pela hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) e glicemia (jejum e pós-prandial)).

Desfechos secundários

- peso (kg) ou índice de massa corporal (IMC);
- níveis séricos de insulina e peptídeo C;
- pressão arterial;

- níveis sanguíneos de lipídeos: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos;
- efeitos adversos todos os efeitos adversos graves e não graves esperados e inesperados por exemplo:
 - hipoglicemia, os eventos hipoglicêmicos serão classificados como leves (sintomas facilmente controlado pelo indivíduo), moderado (atividades normais interrompidas, mas sem necessidade de assistência), grave (indivíduo que necessita de assistência e associado a níveis glicêmicos inferiores a 50 mg / dL (4 mmol / L) ou recuperação imediata após administração de carboidrato ou glucagon) DCCT 1993) A classificação dos eventos hipoglicêmicos, conforme definido pelos protocolos dos ensaios clínicos, também será registrada;
 - infecções do trato urinário,
 - infecções genitais (especialmente candidíase vaginal),
 - desequilíbrios eletrolíticos,
 - hipotensão;
- qualidade de vida relacionada à saúde, medida por um instrumento validado;

Critérios de exclusão de estudos

Revisões sistemáticas com metanálise incluindo comparações indiretas ou mistas (metanálises em rede) foram excluídas, devido a sua maior probabilidade de gerar incertezas e falta de instrumento adequado de avaliação da qualidade metodológica validada.

Busca por estudos

Busca em bases de dados eletrônicas

As seguintes bases de dados foram utilizadas para localização de estudos:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- Biblioteca Cochrane, incluindo Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)

- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde, BVS);
- TripDatabase.

Busca manual a partir dos estudos identificados, revisões narrativas e protocolos clínicos foi realizada no sentido de se localizar revisões sistemáticas ou ECR não recuperados a partir das bases de dados eletrônicos.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca conforme base de dados estão descritas no **ANEXO 1**.

Seleção dos estudos

Dois revisores realizaram o processo de seleção e de coleta de dados de forma independente.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC foi realizada a partir do AMSTAR-2²⁰, por dois revisores de forma independente.

Apresentação dos resultados

Os resultados foram apresentados em termos do risco relativo, com respectivos intervalos de confiança e nível de significância estatística. Para melhor entendimento da evidência clínica foi calculado número necessário para tratar^a (NNT). Na análise de segurança, quando disponível, foi calculado número necessário para causa malefício (NNM).

^a O NNT quantifica o grau de benefício de uma intervenção, quanto menor o seu número maior é o benefício de um tratamento. Um NNT de 20 significa que precisamos tratar 20 pacientes com uma determinada intervenção para evitar uma morte. NNT de 2 significa que a cada 2 casos tratados com uma determinada intervenção 1 se beneficia ou se salva comparativamente com os que recebem o tratamento de controle.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

A abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizada para a avaliação do nível de certeza do corpo final das evidências obtidas, considerando seus cinco domínios: limitações metodológicas dos estudos, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e viés de publicação ²¹.

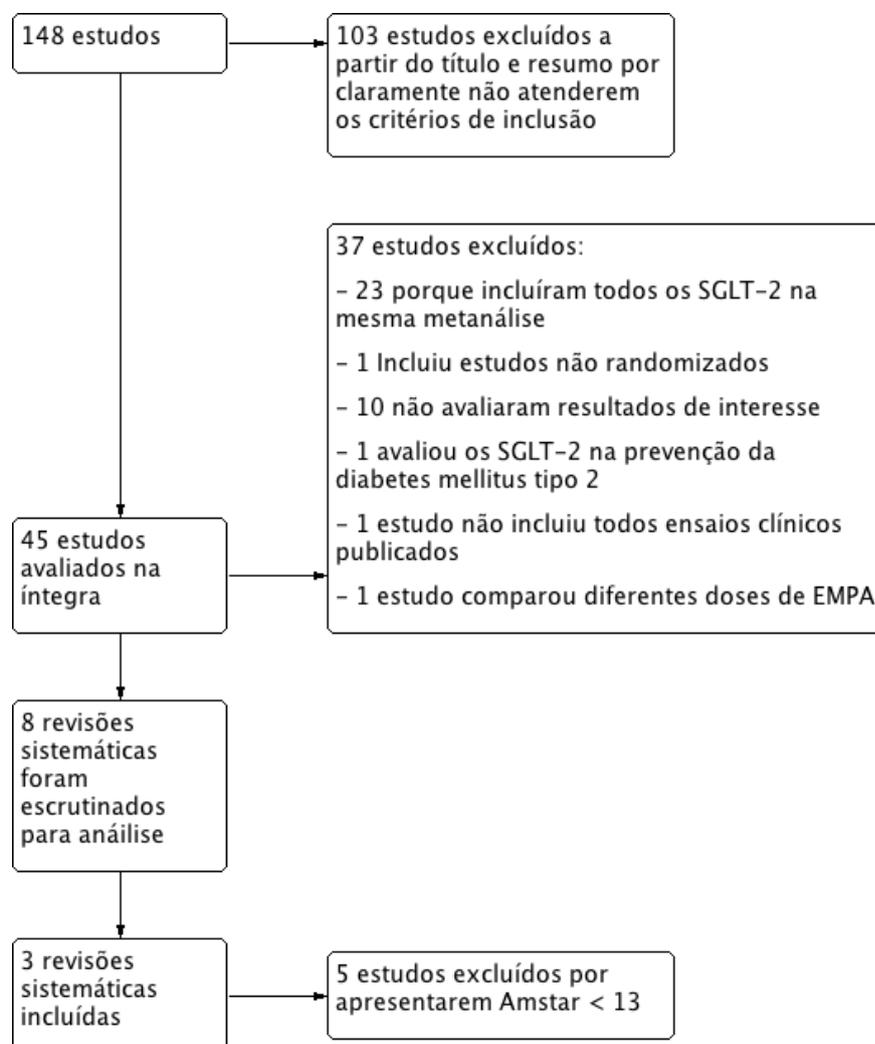
RESULTADOS

Resultados da busca

A busca nas bases de dados resultou em 148 estudos. Cento e três estudos foram excluídos a partir do título e dos resumos, então 45 estudos foram lidos na íntegra e ao final três RS forma incluídas (**Figura 1**).

Os 42 estudos excluídos após a leitura do texto na íntegra e as respectivas razões para exclusão estão listados no **ANEXO 2**.

Figura 1. Diagrama com fluxo do processo de seleção dos estudos



Caracterização das revisões sistemáticas incluídas

Três revisões sistemáticas foram incluídas⁶⁴⁻⁶⁶. Duas revisões sistemáticas avaliaram apenas mortalidade e eventos cardiovasculares^{64,65} e uma revisão sistemática⁶⁶ avaliou níveis glicêmicos, alteração na pressão arterial e peso corporal, e eventos adversos. As principais características das revisões sistemáticas incluídas e o escore final do AMSTAR-2 estão apresentados na **Tabela 1**. A qualidade metodológica das mesmas está apresentada no **ANEXO 3**.

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas incluídas

Autor	ECR incluídos (n)	Comparações	Desfechos	AMSTAR-2
<i>Saad</i> ⁶⁶	81	SGLT-2 (qualquer) <i>versus</i> placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade por todas as causas • Mortalidade por causa cardiovascular • IAM • Insuficiência cardíaca • AVC / AIT 	13
<i>Usman</i> ⁶⁵	35	<ul style="list-style-type: none"> • SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozin) <i>versus</i> placebo • SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozin) <i>versus</i> metformina 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade por todas as causas; • Eventos cardiovasculares composto (MACE), definido como a combinação de morte devido a causas cardiovasculares, fatais e não fatais, e AVC; • IAM não fatal; • Insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca necessitando hospitalização; • AVC não fatal; • Fibrilação atrial • Angina instável ou angina instável requerendo hospitalização 	13
<i>Zhang</i> ⁶⁴	15	<ul style="list-style-type: none"> • EMPA monoterapia <i>versus</i> placebo (3 estudos) • EMPA/ metformina <i>versus</i> placebo/ metformina (3 estudos) • EMPA/ metformina /sulfonilureia <i>versus</i> placebo/ metformina /sulfonilureia (1 estudo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança no valor da HbA1C em relação ao basal, • Proporção de pacientes que tinham HbA1C $\geq 7,0\%$ no início do estudo e obtiveram HbA1C $< 7,0\%$ no último seguimento; • Alterações nos níveis da glicemia de jejum em relação ao basal; • Alterações no peso corporal, • Proporção de pacientes com de redução no peso corporal $> 5,0\%$; • Mudanças nos níveis de pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD) em relação ao basal; 	14

	<ul style="list-style-type: none"> • EMPA <i>versus</i> placebo como complemento à metformina mais linagliptina (2 estudos); • EMPA <i>versus</i> placebo como complemento para pioglitazona ou pioglitazona mais metformina (1 estudo); • EMPA/insulina com ou sem hipoglicemiante oral <i>versus</i> placebo/insulina com ou sem hipoglicemiante oral (2 estudos); • EMPA/ linagliptina <i>versus</i> placebo/ linagliptina (1 estudo); • EMPA/ outro hipoglicemiante oral <i>versus</i> placebo/ outro hipoglicemiante oral (2 estudos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Percentual de pacientes que tinham pressão arterial não controlada (PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 80 mmHg) no início e que obtiveram pressão arterial controlada (PAS < 130mmhg ou PAD <8 0mmhg) após o tratamento; • Incidência de infecções do trato urinário e genital; • Eventos de hipoglicemia e hiperglicemia. 	
--	---	---	--

AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; EMPA: empaglifozina; HbA1C: hemoglobina glicada; IAM: infarto agudo do miocárdio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. SGLT-2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (luseogliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina)

Resultados de eficácia

Mortalidade por todas as causas

No estudo de Saad et al⁶⁶, oito ensaios clínicos randomizados avaliaram se a EMPA reduziu o risco de mortalidade por todas as causas. Dos 7579 pacientes que usaram EMPA, 277 (3,7%) morreram comparado a 200 de 3901 (5,1%) do grupo placebo (OR 0,66; IC95% 0,54 a 0,81; P <0,001; I² = 2,8%). O NNT da EMPA nesta análise foi 68, isto é, Isso significa que de cada 68 pacientes tratados com EMPA, 1 morte seria evitada (IC95% 44 a 150). A partir do GRADE, a certeza na evidência foi alta (**ANEXO 4**).

No estudo de Usman et al⁶⁵, três ensaios clínicos foram incluídos na metanálise e foi constatada redução no risco na mortalidade geral em pacientes que usaram EMPA (OR 0,68; IC95% 0,56–0,82; P<0.001, I² = 0%). A partir do GRADE, A partir do GRADE, a certeza na evidência foi alta (**ANEXO 4**).

Eventos cardiovasculares composto (MACE), definido como a combinação de morte devido a causas cardiovasculares, fatais e não fatais, e AVC

Seis ensaios clínicos randomizados avaliaram esse desfecho no estudo de Saad et al.⁶⁶, dos 6880 pacientes usando EMPA, 178 (2,6%) morreram decorrente de eventos cardiovasculares, comparado com 140 mortes de 3542 (4%) pacientes do grupo controle (OR 0,60; IC95% 0,48 a 0,77; I² = 0%). O NNT da EMPA nesta análise foi 74, isto é, isso significa que de cada 74 pacientes tratados com EMPA, 1 morte devido causas cardiovasculares seria evitada (IC95% 47 a 161). A partir do GRADE, a certeza na evidência foi alta (**ANEXO 4**).

No estudo de Usman et al.⁶⁵, sete ensaios clínicos avaliaram EMPA em relação a desfechos combinados e foi observado benefício estatisticamente significativo em relação ao grupo controle (OR 0.82; 95% CI 0.71–0.94; P.0.006, I² = 0%). A partir do GRADE, a certeza na evidência foi alta (**ANEXO 4**).

IAM não fatal

Na revisão sistemática de Usman *et al*⁶⁵, seis ensaios clínicos randomizados avaliaram o risco de IAM não fatal e não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre EMPA e grupo controle (OR 0.86; 95% CI 0.69–1.08; P. 0.2; I2 = 0%).

Risco de insuficiência cardíaca ou hospitalização por insuficiência cardíaca

Na revisão sistemática de Usman *et al*⁶⁵, três ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta metanálise e foi constatada diferença estatisticamente significativa favorável a EMPA em relação ao grupo controle (OR 0.66; 95% CI 0.57 a 0.76; P< 0.001). O NNT não foi calculado porque os autores não informaram o número de total de eventos em relação ao número de participantes de cada braço.

AVC não fatal

Na revisão sistemática de Usman *et al*⁶⁵, sete ensaios clínicos randomizados avaliaram o risco de AVC não fatal e não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre EMPA e grupo controle (OR 1.26; 95% CI 0.95–1.66; P. 0.1. I2 = 0%).

Risco de fibrilação atrial

Revisão sistemática de Usman *et al*⁶⁵, cinco ensaios clínicos randomizados avaliaram o risco de fibrilação atrial e não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre EMPA e grupo controle (OR 0.60; 95% CI 0.17 a 2.10; P.0.43 I2 = 0%)

Risco de angina instável

Na revisão sistemática de Usman *et al*⁶⁵, cinco ensaios clínicos randomizados avaliaram o risco de angina instável e não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre EMPA e grupo controle (0.98; 95% CI 0.72–1.29; P.0.80, I2 = 0%)

Alteração da HbA1C em relação ao basal

Na revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴, uma metanálise de 15 ensaios clínicos randomizados com 7218 pacientes foi constatado benefício estatisticamente significativo da EMPA na diferença de médias dos níveis de HbA1C em relação ao basal (DMP -0,62 IC95% -0,67 a -0,57) com heterogeneidade moderada (P= 0,54, I²=45%). A análise de subgrupos tanto com o uso de EMPA monoterapia ou como adjuvante a diferentes regimes de hipoglicemiantes orais mostraram mesma direção de efeito com benefício estatisticamente significativo do EMPA. *A partir do GRADE, a certeza na evidência foi alta (ANEXO 4).*

Alteração de glicemia em jejum em relação ao basal

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. Na metanálise de 15 estudos com 7728 pacientes também constatou benefício estatisticamente significativo na diferença de média em relação ao basal nos níveis de glicemia em jejum (DMP -1,52 IC95% -1,72 a 1,32), mas foi observada heterogeneidade importante (P= 0,00001, I²=79%).

Proporção de pacientes que obtiveram HbA1c < 7

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. A análise da proporção de pacientes que obtiveram HbA1c < 7 incluiu 13 ensaios com 6122 pacientes, sendo que em 1523 de 4299 (35,4%) pacientes que usaram EMPA e 315 de 1823 (17,3%) no grupo controle obtiveram o resultado alvo de HbA1c < 7. A metanálise resultou num benefício estatisticamente significativo favorável a EMPA (RR de 2,20, IC 95% 1,68 a 2,87, P <0,001), mas foi constatada heterogeneidade importante (P= 0,00001, I²=79%). O NNT para este resultado foi 6, isto significa que cerca de um em cada 6 pacientes irá se beneficiar do tratamento (IC95% 4,9 a 6,3).

Alteração da média do peso corporal em relação ao basal

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. Na metanálise de 15 estudos com 7847 pacientes foi observada diferença estatisticamente significativa na diferença de média do peso corporal em relação ao basal (DMP -0,91 IC 95% -2,07 a -1,75), mas foi observada heterogeneidade moderada (I² = 30%).

Proporção de pacientes com redução do peso corporal maior que 5%

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. Cinco estudos com um total de 2999 pacientes avaliaram a proporção da redução do peso corporal maior que 5%, sendo que 501 dos 2078 (24,1%) indivíduos no grupo EMPA (24,1%) e 45 de 921 (4,9%) no grupo controle (4,9%) obtiveram sucesso em alcançar a meta de redução do peso, e esta diferença foi estatisticamente significativa (RR 4,52 IC 95% 3,66 a 6,08, P <0,001). O NNT foi 6, isto é, cerca de um em cada 6 pacientes iria se beneficiar do tratamento (IC95% 4,6, 6,9). A direção do efeito foi consistente em todas as análises de subgrupos

Proporção de pacientes que tiveram sua pressão arterial controlada

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. Foram incluídos 5 ensaios clínicos com 2144 pacientes que avaliaram a proporção de pacientes que obtiveram normalização nos níveis pressóricos e foi constatado benefício estatisticamente significativo da EMPA (RR 1,77, IC95% 1,44 a 2,16) e nesta metanálise não foi constatada heterogeneidade ($I^2 = 5\%$). Os autores não apresentaram dados que pudéssemos estimar a proporção (número de eventos sobre o número total de pacientes) para que pudéssemos calcular a diferença de risco e, portanto, o NNT deste desfecho.

Tabela 2. Resultados de eficácia das três revisões sistemáticas incluídas

Desfecho / autor	Saad⁶⁶	Usman⁶⁵	Zhang⁶⁴
Mortalidade por todas as causas	<ul style="list-style-type: none"> OR 0,66; IC95% 0,54 a 0,81 NNT 68, IC95% 44 a 150 	<ul style="list-style-type: none"> OR 0,68; IC95% 0,56–0,82 	
Mortalidade cardiovascular desfecho composto (MACE)	<ul style="list-style-type: none"> OR 0,60; IC95% 0,48 a 0,77 NNT 74, IC95% 47 a 161 	<ul style="list-style-type: none"> OR 0,82; IC 95% 0,71–0,94 	
IAM não fatal		<ul style="list-style-type: none"> OR 0,86; IC 95% 0,69–1,08 	
Risco de insuficiência cardíaca		<ul style="list-style-type: none"> OR 0,66; IC 95% 0,57 a 0,76; P< 0,001 	
Risco de AVC não fatal		<ul style="list-style-type: none"> OR 1,26; IC95% 0,95–1,66 	
Risco de fibrilação atrial		<ul style="list-style-type: none"> OR 0,60; IC 95% 0,17 a 2,10 	
Risco de angina instável		<ul style="list-style-type: none"> OR 0,98; IC95% 0,72–1,29 	
Alteração do HbA1c			<ul style="list-style-type: none"> DMP -0,62 IC95% -0,67 a -0,57
Alteração da glicemia			<ul style="list-style-type: none"> DMP -1,52 IC95% -1,72 a 1,32
HbA1c < 7			<ul style="list-style-type: none"> RR 2,20, IC 95% 1,68 a 2,87 NNT 6, IC95% 4,9 a 6,3
Alteração do peso corporal			<ul style="list-style-type: none"> DMP -0,91 IC 95% -2,07 a -1,75
Alteração do peso corporal > 5%			<ul style="list-style-type: none"> RR 4,52 IC 95% 3,66 a 6,08

			<ul style="list-style-type: none"> • NNT 6, IC95% 4,6 a 6,9
Controle da pressão arterial			<ul style="list-style-type: none"> • RR 1,77, IC95% 1,44 a 2,16

AVC: acidente vascular cerebral; DMP: diferença de média padronizada; EMPA: empaglifozina; HbA1C: hemoglobina glicada; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC 95%; intervalo de confiança de 95%; NNT: número necessário para tratar; OR: odds ratio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.; RR; risco relativo; SGLT-2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (luseogliflozina, canagliflozina, ipragliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina)

Considerações gerais relacionadas à segurança

Infecção do trato urinário

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. O risco de infecção do trato urinário foi analisada por 15 ECRs que incluíram 7972 pacientes (5469 no grupo EMPA e 2053 no grupo controle), sendo que 469 (8,58%) pacientes do grupo EMPA apresentaram infecção do trato urinário em comparação com 211 (10,28%) pacientes do grupo controle e não foi constatada diferença estatisticamente significativa no risco de infecção do trato urinário em quem usa EMPA (RR 1,09 IC95% 0,93 a 1,28).

Infeção no trato genital

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. O risco de infecção genital foi avaliado por 15 ECRs com um total de 7972 pacientes (5469 usaram EMPA e 2053 foram alocados no grupo de controle). Infecção genital ocorreu em 236 (4,3%) no grupo EMPA e em 33 (1,6%) pacientes no grupo controle e foi constatado maior risco de infecção genital após tratamento com EMPA (RR 2,59, IC 95% 1,80 a 3,71 $p < 0,00001$). O NND foi 37, isto é, significa que cerca de um em cada 37 pacientes tratados com a EMPA apresentarão infecção genital. Na análise de subgrupo o risco de infecção foi maior nos grupos que usaram EMPA em monoterapia (RR 5,52 IC95% 1,01 a 30,28, NND 50 IC95% 28,4 a 66,9), EMPA como adjuvante da pioglitazona ou pioglitazona mais metformina (3,52 IC 95% 1,23 a 10,12, NND 17 IC95% 9,6 a 54,3) e EMPA como complemento à insulina com ou sem hipoglicemiantes orais (RR 4,0, IC95% 0,43 a 40,85, IC95% NND 20 IC95% 13,6 a 36,2).

Hiperglicemia

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. O risco de hiperglicemia foi avaliado por 12 ECRs com 5838 participantes (3823 no grupo EMPA e 2015 no grupo de controle). Ocorreu hiperglicemia em 146 (3,82%) pacientes do grupo EMPA e 218 (10,82%) do grupo placebo, sendo o risco de hiperglicemia foi estatisticamente menor em pacientes que usaram esquemas contendo EMPA tanto em monoterapia como adjuvante (RR 0,34, IC 95% 0,23 a 0,49, $p < 0,001$). O NNT foi 15, isso significa que cerca de um em cada 15 pacientes se beneficiará do uso de EMPA no sentido de prevenir ocorrência de hiperglicemia.

Hipoglicemia

Revisão sistemática de Zhang et al⁶⁴. Foram incluídos na metanálise 14 ECR num total de 7727 pacientes (5306 no grupo EMPA e 2421 no grupo controle). Evento de hipoglicemia ocorreu em 563 pacientes no grupo EMPA (10,6%) e 302 pacientes no grupo placebo (12,5%), esta diferença não foi estatisticamente significativa (RR 1,00 IC95% 0,90 a 1,12).

Recomendações

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

A CONITEC em relatório de agosto de 2018, utilizando resultados do ensaio clínico EMPA-REG-OUTCOME⁶⁷, recomendou “a não incorporação no SUS da EMPA para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida”⁶⁸.

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou que a EMPA seja utilizada como adjuvante à metformina e sulfonilureia em pacientes com controle glicêmico inadequado com o uso da metformina e sulfonilureia e nas situações em que a insulina não é uma opção⁶⁹.

A *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁷⁰ recomenda o uso da EMPA em um regime de terapia dupla em combinação com a metformina como uma opção para o tratamento do diabetes tipo 2, somente se:

- Uma sulfonilureia for contraindicada ou não tolerada.
- A pessoa correr um risco significativo de hipoglicemia ou das suas consequências.

O uso da EMPA em um regime de terapia tripla é recomendado como uma opção para o tratamento do DM2 em combinação com:

- Metformina e uma sulfonilureia ou
- Metformina e uma tiazolidinediona.

A EMPA em combinação com insulina, com ou sem outros antidiabéticos, pode ser uma opção para o tratamento do DM2 em alguns casos.

CONCLUSÕES

Conclusões finais de eficácia e segurança.

Duas revisões sistemáticas constataram que a EMPA é eficaz em reduzir mortalidade por todas as causas e na redução da mortalidade por causas cardiovasculares como desfechos combinados, entretanto quando se avalia os eventos cardiovasculares separadamente, não foi constatada superioridade da EMPA em relação ao grupo controle em reduzir eventos como IAM, AVC, fibrilação atrial, etc.

EMPA se mostrou eficaz na redução dos níveis glicêmicos e de hemoglobina glicosilada, como também apresentou um efeito benéfico na redução do peso corporal e da pressão arterial.

Não foi constatado risco maior na ocorrência de infecção do trato urinário, hipoglicemia ou hiperglicemia, mas está associado a maior risco de infecção no trato genital.

Concluimos, a partir das evidências disponíveis no momento que a EMPA deve ser recomendada em

- Pacientes que não tenham glicemia controlada com uso de metformina ou outros hipoglicemiantes orais padronizados - força da recomendação alta.
- Pacientes que apresentam intolerância a metformina e a outros hipoglicemiantes orais - força da recomendação alta.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. 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. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
4. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185-200.
5. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1676-85.
6. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80.
7. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(8):811-31.
8. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992 Nov;15(11):1509-16.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
10. Hinnen D, Kruger DF. Cardiovascular risks in type 2 diabetes and the interpretation of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:447-455.
11. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*.

- 2017;389(10085):2239-2251.
12. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Costa MF, Silva RS, et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2017;33(2):e00197915.
 13. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
 14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
 15. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015;314(10):1052-62
 16. Disponível em: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. . <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351203085201343/?substantia=25640> . Acesso em 21 de abril de 2019..
 17. Disponível em: Food and Drugs Administration. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204629#collapseProduct>. Acesso em: 21 de abril de 2019.
 18. Disponível em: European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance#authorisation-details-section>. Acesso em 10 de fevereiro de 2019.
 19. Disponível em: Banco de preços em saúde. <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acesso em 21 de abril de 2019.
 20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
 21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924.

22. Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):393-401.
23. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Feb 1;9(1):e022577.
24. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(4):269-83.
25. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1972-1976.
26. Li H, Shi FH, Huang SY, Zhang SG, Gu ZC. Clinical adverse effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(32):e11853.
27. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(27):e7201.
28. Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1295-303.
29. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(1).
30. Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM. Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients

- with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2018;44(2):112-120.
31. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2017;54(1):19-36.
 32. Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1213-1222.
 33. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;16(5):457-66.
 34. Rådholm K, Wu JH, Wong MG, Foote C, Fulcher G, Mahaffey KW, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;140:118-128.
 35. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;220:595-601.
 36. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166125.
 37. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(21): e6944..
 38. Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1774-1780
 39. Wang K, Zhang Y, Zhao C, Jiang M. SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 Inhibitors

- as Second-Line Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2018;50(10):768-777.
40. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):113-120.
41. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):411-9.
42. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39.
43. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(3):313-21.
44. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1580-1591.
45. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, Broedl UC. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016;38(6):1299-1313.
46. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(2):187-194.
47. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):740-744.

48. Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, Patrocínio MS, Pierdoná N, Bittencourt RJ. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019;65(2):246-252.
49. Liu J, Li L, Li S, Jia P, Deng K, Chen W, Sun X. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):2824.
50. Molugulu N, Yee LS, Ye YT, Khee TC, Nie LZ, Yee NJ, et al, Kesharwani P. Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:157-168.
51. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018 May;55(5):503-514.
52. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6).
53. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K; For and on behalf of Primary Care Diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(3):265-283.
54. Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(4):299-308.
55. Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(4):327-339.
56. Hemmingsen B, Krogh J, Metzendorf MI, Richter B. Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 21;4:CD012106.
57. Devi R, Mali G, Chakraborty I, Unnikrishnan MK, Abdulsalim S. Efficacy and

- safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgrad Med.* 2017;129(3):382-392.
58. Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, et al. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1977-1982.
59. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):984-93.
60. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Hantel S. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(10):1034-40.
61. Zhong X, Lai D, Ye Y, Yang X, Yu B, Huang Y. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(6):655-63.
62. Dai X, Luo ZC, Zhai L, Zhao WP, Huang F. Adverse Drug Events Associated with Low-Dose (10 mg) Versus High-Dose (25 mg) Empagliflozin in Patients Treated for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):753-770.
63. Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Corrigendum: Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;21(2):219-220.
64. Zhang YJ, Han SL, Sun XF, Wang SX, Wang HY, Liu X, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018 ;97(43):e12843.
65. Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Khan MS, Rawasia WF, Talha Ayub M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(5):495-502.
66. Saad M, Mahmoud AN, Elgendy IY, Abuzaid A, Barakat AF, Elgendy AY, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled

- randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;228:352-358.
67. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
68. Disponível em: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia do SUS. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Empagliflozi_na_DiabetesII_CP44_2018.pdf. Acesso em 25 de abril de 2019.
69. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Canagliflozin and Metformin Hydrochloride: (Invokamet — Janssen Inc.): Indication: Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Aug. No abstract available. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540288>. Acesso em 25 de abril de 2019.
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390/chapter/1-Recommendations>. Acesso em 25 de abril de 2019.

ANEXO 1

Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

BASE	ESTRATÉGIA	RESULTADO
MEDLINE, via PubMed	<p>(((empagliflozin) OR "empagliflozin" [Supplementary Concept]) OR Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)) AND (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))Bases de revisões sistemáticas Cochrane Library (CDSR e Central)</p>	126
CENTRAL	Empagliflozin AND diabetes mellitus	1
LILACS	<p>#1 Empagliflozina #2 Diabetes mellitus #3 #1 AND #2</p>	0
TRIP DATABASE	<p># Empagliflozin AND diabetes mellitus # Filtro para revisões sistemáticas</p>	9

ANEXO 2

TABELA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Autor, ano	Razões para exclusão
Burke 2016 ⁴⁶	Não avalia desfecho de interesse
Cho 2018 ²²	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Dai 2018 ⁶²	Compara diferente dose EMPA
Devi 2018 ⁵⁷	Qualidade inferior – escore de AMSTAR < 13
Donnan 2018 ²³	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Fadini 2017 ⁴⁷	Não avalia desfecho de interesse
Figueiredo 2019 ⁴⁸	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Guo ⁵⁸	Qualidade inferior – escore de AMSTAR-2 < 13
Hemmingsen 2016 ⁵⁶	Avalia o uso na prevenção da diabetes mellitus
Johnston 2018 ⁶³	Revisão exclui ECR sabidamente publicados
Kholer 2016 ⁴⁵	Incluiu estudos não randomizados
Kohler 2018	Incluiu estudos não randomizados
Kawalec 2014 ²⁴	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Li 2017 ²⁷	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
li 2018 ²⁵	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Li 2018b ²⁶	Incluiu todos os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA

Liakos 2014 59	Qualidade inferior – escore de Amstar < 13
Liu 2015 28	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Liu 49	
Min 2016 29	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Mishriky 2018 30	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Molugulu 2017 50	Não avalia desfecho de interesse
Monami 2014 33	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Monami 2017 31	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Monami 2018 32	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Puckrin 51	Não avalia desfecho de interesse
Rådholm 2018 34	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Ruapeng 2017 52	Não avalia desfecho de interesse
Salsali 2017 60	Qualidade inferior – escore de Amstar < 13
Savarese 2016 35	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Seidu 2018 53	Não avalia desfecho de interesse
Singh 2019 54	Não avalia população e desfecho de interesse
Stoggard 2016 36	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA

Tang 2016 ³⁸	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Wang 2018 ³⁹	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Wang 2018b ⁴⁰	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Wu 2016 ⁴¹	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Yang 2017 ³⁷	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Zelniker 2018 ⁴²	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Zhao 2019 ⁵⁵	Não avalia desfecho de interesse
Zhang 2014 ⁴³	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Zheng 2018 ⁴⁴	Incluiu todos os inibidores da cotransportador de sódio e glicose 2 na mesma metanálise, não podemos verificar os resultados especificamente da EMPA
Zhong 2016 ⁶¹	Qualidade inferior – escore de Amstar < 13

ANEXO 3

TABELA COM ESCORE DE AMSTAR-2 DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS

Autores / Ítems	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Escore total
Zhang 2018	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	14
Saad 2017	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	13
Usman 2018	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	13
Liakos 2014*	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	11
Zhong 2016*	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	11
Guo 2018*	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	10
Devi 2018*	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	8
Salsali 2016*	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4

Revisões eliminadas por baixo escore no AMSTAR-2

ANEXO 4

SUMÁRIO DA CERTEZA DE EVIDÊNCIA A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE

Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes comparado a placebo ou outros hipoglicemiantes para DM2

paciente ou população: diabetes mellitus

Contexto:

Intervenção: Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes

Comparação: Placebo ou outros hipoglicemiantes

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo ou outros hipoglicemiantes	Diferença de risco com Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes
HbA1c < 7	6122 (13 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 2.20 (1.68 para 2.87)	17 por 100	21 mais por 100 (12 mais para 32 mais)
Mortalidade por todas as causas	11480 (8 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	OR 0.68 (0.54 para 0.81)	51 por 1.000	16 menos por 1.000 (23 menos para 9 menos)

Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes comparado a placebo ou outros hipoglicemiantes para DM2

paciente ou população: diabetes mellitus

Contexto:

Intervenção: Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes

Comparação: Placebo ou outros hipoglicemiantes

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo ou outros hipoglicemiantes	Diferença de risco com Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes
Mortalidade por doenças cardiovasculares composto (MACE)	3542 (6 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	OR 0.60 (0.48 para 0.77)	40 por 1.000	15 menos por 1.000 (20 menos para 9 menos)
Mortalidade por causa cardiovascular Usman	(7 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	OR 0.82 (0.71 para 0.94)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Mortalidade por todas as causas (estudo de Usman et al)	(3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	OR 0.68 (0.56 para 0.82)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes comparado a placebo ou outros hipoglicemiantes para DM2

paciente ou população: diabetes mellitus

Contexto:

Intervenção: Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes

Comparação: Placebo ou outros hipoglicemiantes

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo ou outros hipoglicemiantes	Diferença de risco com Empagliflozina com ou sem outros hipoglicemiantes

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 882/2020-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

ASSUNTO: QUESITOS JUDICIAIS ESPECÍFICOS PARA EMPAGLIFOZINA

DOENÇA: DIABETES MELITUS TIPO 2

QUESITOS PARA SUBSIDIAR A DEFESA DA UNIÃO

EMPAGLIFOZINA E DIABETESMELITUS TIPO 2.

1. BREVE CONSIDERAÇÃO SOBRE A MEDICAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO

1.1. A diabetes mellitus (DM) tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda progressiva da função das células β levando à hiperglicemia. Esta condição aumenta em duas vezes o risco de morte cardiovascular, sendo esta causa responsável por 75% das mortes entre os doentes. O tratamento consiste na adoção de hábitos de vida saudáveis e/ou tratamento farmacológico; o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos, metformina, glibenclamida, gliclazida e as insulinas regular e NPH.

1.2. A EMPAGLIFOZINA pertence à classe dos inibidores da proteína de transporte de sódio-glicose 2 (SGLT-2). Essa classe de hipoglicemiantes orais aumenta a eliminação de glicose na urina (glicosúria) por bloquear a reabsorção de glicose no túbulo renal proximal.

1.3. Agências como NICE (Inglaterra) CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália) recomendaram o uso da empaglifozina nos seguintes casos: Monoterapia em adultos em caso de intolerância a metformina e sulfoniluréia ou em caso de contraindicação destas drogas. Em terapia dupla ou tripla associada a metformina, sulfonilureias ou insulina em caso de glicemia de difícil controle ou pessoas com risco aumentado de hipoglicemia.

1.4. Diante destas considerações sugerem-se os quesitos a seguir para julgamento da propriedade de fornecimento da medicação:

2. QUESITOS PARA JULGAMENTO DA PROPRIEDADE DE FORNECIMENTO DA EMPAGLIFOZINA

2.1. O paciente candidato ao uso do medicamento tem diagnóstico de

Diabetes Melitus tipo 2 conforme regulamentado pela ADA (American Diabetes Association) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes ? Quais sejam: glicemia de jejum de 8 horas ou mais > ou igual a 126mg/dl , Hemoglobina glicada > ou igual a 65mg/dl, glicose plasmática em teste oral de tolerância a glicose > 200mg/dl ou glicose aleatória > 200mg/dl e sintomas clássicos de hiperglicemia.

- 2.2. O paciente tem doença cardiovascular associada ao DM?
- 2.3. O paciente realizou ou está em tratamento com metformina, sulfonil ureias ou insulina?
- 2.4. O paciente tem intolerância ou contraindicações ao uso de metformina, sulfonilureias ou insulina?
- 2.5. O tratamento do paciente com metformina ou sulfonilureias foi considerado falho ou insuficiente?
- 2.6. A medicação proposta já foi utilizada pelo paciente?
- 2.7. Existe uma indicação particular da empaglifozina para este paciente que a diferenciaria das opções terapêuticas disponíveis no SUS, justificando sua escolha para este caso específico?
- 2.8. O paciente faz parte de uma subpopulação de risco específico cardiovascular que se beneficiaria do uso da medicação em questão?
- 2.9. O paciente tem tendência a hipoglicemia e se beneficiaria de droga que aja alternativamente reduzindo a glicose pela via do transporte tubular de sódio e glicose?
- 2.10. O paciente é aderente às medidas gerais dietéticas para controle da glicemia?
- 2.11. ?



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Lidroneta Bernardino da Costa Katz, Médico(a)**, em 05/02/2020, às 18:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0013431524** e o código CRC **7A99E4D6**.

Referência: Processo nº 00737.014318/2019-81

SEI nº 0013431524

Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde - CGJUD
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br