

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Humberto Batista Ferreira

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DO
COTRANSPORTADOR TUBULAR DO TIPO 2 DE SÓDIO E GLICOSE: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Belo Horizonte – MG
2023

Humberto Batista Ferreira

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DO
COTRANSPORTADOR TUBULAR DO TIPO 2 DE SÓDIO E GLICOSE: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Dr. Francisco de Assis Acurcio

Coorientadores: Dra. Juliana Álvares Teodoro
Dr. Leonardo Maurício Diniz

Belo Horizonte – MG
2023

F383a Ferreira, Humberto Batista.
Avaliação da eficácia e segurança dos inibidores do cotransportador tubular do tipo 2 de sódio e glicose [recurso eletrônico] : revisão sistemática e meta-análise / Humberto Batista Ferreira. – 2023.
1 recurso eletrônico (138 f. : il.) : pdf

Orientador: Francisco de Assis Acúrcio.
Coorientadora: Juliana Álvares Teodoro.
Coorientador: Leonardo Maurício Diniz.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Diabetes mellitus tipo 2 – Teses. 2. Medicamentos – Efeitos colaterais – Teses. 3. Controle glicêmico – Teses. 4. Revisão sistemática – Teses. I. Acúrcio, Francisco de Assis. II. Teodoro, Juliana Álvares. III. Diniz, Leonardo Maurício. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 616.462



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

AValiação DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR TUBULAR DO TIPO 2 DE SÓDIO E GLICOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

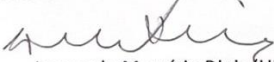
HUMBERTO BATISTA FERREIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 08 de NOVENBRO de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Francisco de Assis Acurcio - Orientador (FAFAR-UFMG)

Juliana Alvares Teodoro - Coorientadora (FAFAR-UFMG)


Leonardo Maurício Diniz (UFMG) LEONARDO MAURÍCIO DINIZ
Doc. IDENTIDADE = C.R.M.M.G. 16548 - CPF: 125357106-68
PROFESSOR ADJUNTO DOUTOR CONVIVADO - FACMEDICINA U.F.M.G.
Augusto Afonso Guerra Junior (FAFAR-UFMG)

Marcio Weissheimer Lauria (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Francisco de Assis Acurcio**, Membro, em 09/11/2023, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 20/11/2023, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 05/12/2023, às 14:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Weissheimer Lauria, Professor do Magistério Superior**, em 06/12/2023, às 08:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2774696** e o código CRC **C37E42E4**.

Referência: Processo nº 23072.217827/2020-64

SEI nº 2774696

Dedico:

Aos meus pais, **Gilson Ferreira** e **Luciléia Batista**, companheiros fiéis e que tanto me auxiliaram a vencer todas as barreiras para que eu chegasse até este objetivo.

À minha querida **Avó Morena**, inspiração em cuidado e zelo com todos. *In memoriam*, ao meu avô, **Genedi Alves**, que sempre sonhou em ver seu neto como mestre.

À minha amada **Tia Luciana**, pessoa ímpar em minha vida, presente em todos os momentos com sua calma e amor.

Aos meus amigos, em especial, **Talita Fischer**, suporte nos momentos mais difíceis, obrigado pela paciência e crença nos meus ideais.

À doutoranda do PPGMAF, **Úrsula Martins**, amiga fiel nestes dois anos, além de pesquisadora e auxiliar na elaboração dessa revisão sistemática e meta-análise.

AGRADECIMENTO DE EXTREMA IMPORTÂNCIA

Aos meus orientadores, **Dr. Francisco, Dra. Juliana e Dr. Leonardo** por acreditarem em mim e me permitirem chegar até aqui. Toda cobrança, atenção e zelo comigo foi parte muito importante da minha construção como ser humano e como um mestre humano capaz de tentar transmitir ao próximo a necessidade do crescimento coletivo. Muito obrigado.

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio-termo. Ou você faz uma coisa bem-feita ou não faz.” Ayrton Senna da Silva

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 2 é uma preocupação global de saúde pública, aumentando o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. A OMS prevê um aumento no número de casos até 2045 em até 300 milhões. Embora a hiperglicemia afete órgãos e cause complicações, seu impacto nas complicações cardiovasculares ainda não está claro. Alguns medicamentos hipoglicemiantes aumentam o risco de insuficiência cardíaca e novas terapias, como os ISGLT2, mostram benefícios além do controle glicêmico. **Justificativa e Objetivos:** Este estudo visa avaliar a eficácia e segurança dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2) no tratamento de pessoas adultos com diabetes tipo 2 (DM2). **Métodos:** revisão sistemática com meta-análise, realizada em busca de bases entre janeiro de 2014 a outubro de 2023, com ensaios clínicos randomizados. O estudo avaliou a eficácia e segurança dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2) no tratamento de DM2, a redução da HbA1C e o risco de eventos cardiovasculares maiores (ECAM) e eventos adversos. A qualidade das evidências avaliada pelo sistema GRADE. Esta revisão sistemática foi registrada via PROSPERO CRD42022362775. **Resultados:** os SGLT2 demonstraram uma redução significativa de 38% no risco de mortes cardiovasculares e internações por insuficiência cardíaca em comparação com a terapia convencional para diabetes. No entanto, não houve redução significativa no risco de eventos cardiovasculares maiores. Além disso, mostraram uma redução significativa na progressão da doença renal crônica. Não houve aumento significativo no risco de hipoglicemia, fraturas ou depleção volêmica mas houve um aumento no risco de infecções micóticas gênito-urinárias. **Discussão:** Benefícios na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal foram observados. No entanto, não houve redução significativa na mortalidade cardiovascular quando excluídas as internações por insuficiência cardíaca. A análise também apontou desafios na coleta de dados completos e segurança em relação a: hipoglicemia, fraturas, hipotensão ortostática e infecções micóticas gênito-urinárias. São necessários estudos adicionais para esclarecer essas questões. A análise considerou a necessidade de estratificar pessoas com risco aumentado para infecções micóticas e sugeriu que os ISGLT2 possam ser seguros naquelas com baixo risco de infecções urinárias. No entanto, a falta de clareza sobre os motivos de descontinuação dos tratamentos e o uso de um grupo comparador mais apropriado foram identificados como limitações na análise. **CONCLUSÃO:** Os ISGLT2 reduzem significativamente as internações hospitalares por IC e a progressão da doença renal. Entretanto, sua eficácia nos ECAM e na redução da hemoglobina glicada é limitada. O perfil predominantemente caucasiano dos participantes destaca a

necessidade de investigações adicionais em populações não caucasianas. Além disso, os desfechos de segurança em grupos específicos indicam a necessidade imperativa de estabelecer critérios rigorosos para a introdução desses medicamentos em pessoas com DM2

Palavras-chave: ISGLT2; Diabetes tipo 2; Eventos Adversos; Controle glicêmico; MACE.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is a global public health concern, increasing the risk of cardiovascular events and mortality. The WHO predicts a rise in cases by up to 300 million by 2045. While hyperglycemia affects organs and causes complications, its impact on cardiovascular complications remains unclear. Some hypoglycemic drugs increase the risk of heart failure, and new therapies, such as SGLT2 inhibitors, show benefits beyond glycemic control. **Justification and Objectives:** This study aims to assess the efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) in the treatment of adult patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methodology:** A systematic review with meta-analysis was conducted, searching databases from January 2014 to October 2023, including randomized clinical trials evaluating the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in T2DM treatment, HbA1C reduction, major cardiovascular events (MACE) risk, and adverse events, with the quality of evidence assessed by the GRADE system. This systematic review was registered via PROSPERO CRD42022362775. **Results:** SGLT2 inhibitors resulted in significant 38% reduction in the risk of cardiovascular deaths and hospitalizations for heart failure compared to conventional diabetes therapy. However, there was no significant reduction in the risk of major cardiovascular events. Furthermore, they showed a significant reduction in the progression of chronic kidney disease. There was no significant increase in the risk of hypoglycemia, fractures, or volume depletion, but there was an increased risk of genitourinary mycotic infections. **Discussion:** There are benefits in reducing hospitalizations for heart failure and the progression of kidney disease. However, there was no significant reduction in cardiovascular mortality when excluding hospitalizations for heart failure. The analysis also highlighted challenges in collecting complete data and safety concerns regarding hypoglycemia, fractures, orthostatic hypotension, and genitourinary mycotic infections. Additional trials are needed to clarify these issues. The analysis considered the need to stratify patients at increased risk of mycotic infections and suggested that SGLT2 inhibitors may be safe in patients with a low risk of urinary tract infections. However, the lack of transparency regarding treatment discontinuation reasons and the use of a more appropriate comparator group were identified as limitations in the analysis. **Conclusion:** SGLT2 inhibitors significantly reduce hospitalizations for heart failure and slow the progression of renal disease. However, their effectiveness in MACE and glycated hemoglobin reduction is limited. The predominantly Caucasian profile of participants underscores the necessity for further investigations in non-Caucasian populations. Additionally,

safety outcomes in specific groups indicate the imperative need to establish stringent criteria for the introduction of these medications in individuals with type 2 diabetes.

Keywords: SGLT2; Type 2 Diabetes; Adverse Events; Glycemic Control; MACE.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma “PRISMA” da revisão sistemática de eficácia e segurança dos ISGLT2 em pessoas com DM2	35
Figura 2 – Gráfico que representa de maneira sumarizada o risco de viés a partir do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés	45
Figura 3 – Gráfico de risco de viés: os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos, desenvolvido com o Software Review Manager 5.4, Belo Horizonte 2023	45
Figura 4 – Avaliação dos desfechos primários de eficácia na escala GRADE dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	46
Figura 5 – Avaliação dos desfechos de segurança na escala GRADE dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	48
Figura 6 – Gráfico em floresta demonstrativo da redução de mortes cardiovasculares e internação por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	50
Figura 7 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução de ECAM entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	51
Figura 8 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução das internações por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	51
Figura 9 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução das internações por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	52
Figura 10 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	53

Figura 11 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos de AVC FATAL e NÃO FATAL entre os grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	53
Figura 12 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos morte por todas entre os grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	54
Figura 13 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos morte por causas cardiovasculares nos grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	55
Figura 14 – Gráfico descritivo da meta-análise para risco de hipoglicemia entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.....	56
Figura 15 – Gráfico em floresta demonstrando meta-análise para risco de fraturas entre grupos com uso da ISGLT2 <i>versus</i> placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2...	56
Figura 16 – Gráfico em floresta do risco de depleção volêmica no grupo ISGL2 <i>versus</i> Terapia mínima otimizada	57
Figura 17 – Gráfico em floresta do risco de infecções urinárias graves comparando ISGLT2 <i>versus</i> Terapia mínima otimizada.....	58
Figura 18 – Gráfico em floresta do risco de eventos adversos gerais graves comparando ISGLT2 <i>versus</i> Terapia mínima otimizada.....	58
Figura 19 – Gráfico em floresta do risco de eventos por infecções micóticas gênitourinárias graves comparando ISGLT2 <i>versus</i> terapia mínima otimizada para o diabetes.....	59
Figura 20 – Gráfico em floresta do risco de eventos de descontinuação não sinalizados excluído óbito entre ISGLT2 <i>versus</i> terapia mínima otimizada para o diabetes tipo 2.....	60

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Análise do Grade com níveis de evidências para os desfechos de eficácia e efeitos adversos	32
Tabela 2 – Características sociodemográficas das populações inclusas nos estudos	36
Tabela 3 – Descrição dos estudos excluídos após serem avaliados na íntegra	38
Tabela 4 – Relação de países e número dos países dos estudos incluídos após serem avaliados na íntegra	39
Tabela 5 – Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática após serem lidos na íntegra	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ACORDE	<i>Assessment of medical management in CORonary DiabEtic Type 2 patients at high risk of cardiovascular events</i>
AMSTAR-2	<i>Assessing the Methodological quality of Systematic Reviews</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AHO	Agentes hipoglicemiantes orais
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CANVAS	<i>Canagliflozin and cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes</i>
CREDENCE	<i>Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy</i>
DAC	Doença Arterial coronariana
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DECLARE	<i>Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRD	Doença renal do diabetes
ECAM	Eventos cardiovasculares maiores
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMBASE	Pubmed, <i>Excerpta Medical database</i>
<i>Endpoint</i>	Objetivo final
EMPAREG	<i>Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes</i>
EMPEROR	<i>Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction</i>

EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
GLP-1	Peptídeo similar ao glucagon tipo 1
HBA1C	Hemoglobina Glicada
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
Idpp4	Inibidor da dipeptidil-peptidase tipo 4
IFD	<i>International Diabetes Federation</i>
ITT	Análise por intenção de tratar
ISGLT2	Inibidores do cotransportador sódio glicose tipo 2
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
LOA	Lesões em órgãos alvo
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de probabilidades ou razão de chances ou <i>Odds ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistêmica
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparison and Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
ROB	Risk of Bias ou Risco de Viés
RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
SRAA	Sistema renina angiotensina e aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
VERTIS	<i>Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes</i>

LISTA DE DEFINIÇÕES

Cegamento ou Ensaio clínico randomizado com cegamento: o termo cegamento ou mascaramento refere-se ao procedimento utilizado de não fornecer informações para participantes, coletadores de dados ou analistas de dados, com o objetivo de aumentar a objetividade. O cegamento previne vieses em vários estágios da pesquisa (THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

Efetividade: refere-se ao resultado de uma intervenção aplicada sob as condições habituais da prática médica, que incluem as imperfeições de implementação que caracterizam o mundo cotidiano (DONABEDIAN, 2003). Por meio da efetividade pode-se identificar o quanto o cuidado avaliado se aproxima do melhor cuidado possível (FLETCHER, 2006).

Ensaio clínico randomizado: estudo em que o investigador aplica uma intervenção e observa os efeitos sobre os desfechos. É o padrão de excelência para estudos científicos sobre efeito de tratamento, uma vez que sua principal vantagem é a capacidade de demonstrar causalidade, pela alocação aleatória da intervenção e pela estratégia de cegamento (FLETCHER, 2006; HULLEY, 2008).

Eventos cardíacos adversos maiores ou ECAM: incidência cumulativa da presença de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável, revascularização coronariana de urgência e, mais recentemente internação e óbito por insuficiência cardíaca (GONZÁLEZ, 2022).

Protocolo: métodos, padrões ou práticas destinados a ajudar os profissionais de saúde a tomar decisões diagnósticas e terapêuticas no processo assistencial (OMS, 2004).

Revisão sistemática: estudo secundário com objetivo de reunir estudos semelhantes, que são avaliados criticamente em sua metodologia e sintetizados de forma descritiva ou estatística _meta-análise_, com o propósito de identificar o melhor nível de evidência científica que embasará a tomada de decisão profissional (PEARSON, 2005).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
6 RESULTADOS	34
7 DISCUSSÃO	60
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	67
9 CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICE A - Formulário de Extração	79
APÊNDICE B - Estratégia de Busca.....	86
ANEXO A - <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)</i>	90
ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO À <i>PLOS ONE</i>	105
ANEXO C – CRITÉRIOS DE SUBMISSÃO <i>PLOS ONE</i>	140

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das preocupações crescentes da saúde pública mundial. As pessoas com DM2 apresentam, além e em decorrência do descontrole glicêmico, repercussões em diversos órgãos, pressagiando um risco aumentado de eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca e morte. Embora a hiperglicemia seja um forte fator de risco para complicações microvasculares associadas ao DM2, as consequências do controle glicêmico intensivo sobre as complicações macrovasculares ainda não foram tão bem comprovadas. (FANG, 2021; BRAUNWALD, 2022)

A hiperglicemia é fator de risco associativo para o aumento de doenças cardiovasculares com impacto no risco cardiovascular, na redução da expectativa de vida e no aumento nas lesões de órgãos alvo: nefropatia, cardiopatia, neuropatia e retinopatia. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *International Diabetes Federation* (IDF), estima-se que em 2045 haverá aproximadamente 630 milhões de pessoas entre 20 e 70 anos com diagnóstico de DM2. Já em 2025, esse número deve atingir 380 milhões de pessoas com esse diagnóstico. Assim, as complicações associadas ao mau controle da doença são condicionantes importantes nos custos da saúde pública e ou privada. (VAN, 2010; DEFRONZO, 2015; EDDHU, 2018)

A Rosiglitazoa foi um medicamento hipoglicemiante que aumentou o risco de hospitalização por infarto agudo do miocárdio e mortalidade cardiovasculares. As preocupações iniciais sobre a segurança cardiovascular da Rosiglitazona lideraram a análise criteriosa de medicamentos para redução de glicose pela *FDA* *_Food and Drug Administration_* dos EUA em 2008 (seguida pela Agência Europeia de Medicamentos), de modo a exigir que novos medicamentos redutores de glicose fossem testados quanto à segurança cardiovascular. (NISSEN 2007; NASSIF, 2018).

O diabetes também é definido como um fator de risco cardiovascular para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (ESC, 2013). A relevância do seu diagnóstico em termos de saúde pública foi demonstrada por uma coorte, que acompanhou por 10 anos mais de 3 milhões de pessoas e comprovou em um grupo amostral com mais 250.000 pessoas em 30 anos a ocorrência de mais de 115.000 primeiras hospitalizações por insuficiência cardíaca. (MCALLISTER, 2018)

Na perspectiva de melhoria no tratamento, novos agentes hipoglicemiantes orais (AHO) têm sido estudados e já estão aprovadas para o uso em pessoas com DM2. Os inibidores do

cotransportador de Sódio-Glicose 2 (ISGLT2) constituem a classe terapêutica oral mais recentemente desenvolvida para o tratamento de pessoas com diabetes. (DEFRONZO, 2009; DEFRONZO 2015).

Representados por canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina, esses medicamentos atuam nos túbulos contorcidos proximais, porção do néfron em que os cotransportadores têm maior expressão, bloqueando a reabsorção de glicose quando seus níveis séricos ou plasmáticos ultrapassam 180 mg/dL, diminuindo assim a glicemia a partir da excreção renal de glicose e sódio, com redução dos níveis pressóricos nos casos de hipertensão arterial volume dependente (RAZA, 2022).

Esse processo resulta em vasodilatação arteriolar aferente e determina um aumento inicial da taxa de filtração glomerular renal (PIWKOWSKA, 2022). Essa resposta tem o efeito benéfico em reduzir os danos associados às células tubulares pela hipóxia e parece incrementar a produção renal de eritropoietina. Somado a isso, essa classe de medicamentos parece não aumentar a secreção de renina contribuindo para o efeito potencial na redução da progressão da doença renal do diabetes (BORGES, 2018; JIANG, 2022).

Por não estimular a ativação do SRAA, os ISGLT2 tendem a diminuir alguns dos mecanismos compensatórios da reabsorção de sódio e limitar o fenômeno de frenagem observado com os diuréticos de alça. A redução sustentada do volume de sangue e plasma, representada em estudos com a empagliflozina, consiste em uma explicação plausível para o fenômeno de mitigação de ruptura, ou seja, tende a reduzir a progressão da lesão renal e os níveis pressóricos, sendo uma justificativa potencial para o benefício desses medicamentos na proteção contra a doença renal e cardíaca (VERMA, 2020).

Esses efeitos estão em contraste direto com os diuréticos de alça e tiazídicos, que muitas vezes levam à hipocalemia significativa, hipomagnesemia e hiperuricemia, apontando para uma diferença crucial no efeito colateral desta nova classe de diuréticos (NIJENHUIS, 2006; BORGES 2018).

Estudos recentes apresentam benefícios potenciais adicionais aos ISGLT2 além do controle glicêmico, que ainda precisam ser mais bem evidenciados. Os estudos “Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes” (EMPAREG), “Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes” (CANVAS PROGRAM), “Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy” (CREDENCE)

“Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes” (DECLARE-TIMI) e “Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes” (VERTIS CV) divulgaram possíveis benefícios cardiovasculares na redução de ECAM, internações por insuficiência cardíaca e da progressão da doença renal do diabetes associados a esses medicamentos. Sua efetividade em estudos de vida real e para a população geral de pessoas com diabetes que precisam ser mais bem estabelecidos (AHMAD, 2022).

O estudo dessa nova classe farmacológica é um desafio quanto aos denominados desfechos maiores cardiovasculares ou ECAM. O estudo “Assessment of medical management in CORonary DiabEtic Type 2 patients at high risk of cardiovascular events” (ACORDE) foi um importante estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional e de vida real que avaliou ECAM em pessoas com DM2. Desde o ACORDE foi definida como ECAM a incidência cumulativa da presença de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável, revascularização coronariana de urgência e, mais recentemente internação e óbito por insuficiência cardíaca (GONZÁLEZ, 2022).

Além de ECAM, o diabetes tem importante participação, especialmente quando mais descontrolado for, na progressão da doença renal do diabetes (DRD). A doença renal do diabetes é caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e da microalbuminúria. De modo independente, a DRD é fator de risco para DAC precoce. Nos últimos anos, a incidência de DRD no DM2 se estabilizou percentualmente, mas ainda corresponde à complicação em mais de 35% em pessoas com diabetes (BIKBOV, 2020; TRIOZZ, 2021).

Diante disso, ainda há lacunas importantes sobre medicamentos que reduzam ou revertam a progressão da DRD. Os últimos estudos como “Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease” (EMPA-KIDNEY), estabelecem benefício adicional dos ISGLT2. Sabe-se que apesar do potencial adicional dos ISGLT2, o controle glicêmico *per si* é o principal fator na redução da progressão dessa doença (TRIOZI 2021; GROUP, 2023).

Apesar de importante fator de risco associado aos desfechos cardiovasculares, mesmo com a terapia otimizada para o diabetes, existe um risco residual para esses desfechos que têm sido gradativamente reconhecidos. Não obstante, o diabetes por si só é um fator de risco para as chamadas mortes por todas as causas. Segundo a I.D.F, a taxa global de mortalidade por todas as causas atribuídas ao diabetes é de 14,5% (SALEHIDOOST, 2020).

Além disso, de modo geral, a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) ainda é um dos pilares no tratamento do diabetes e não pode ser subestimado. É importante lembrar que os demais fatores associados ao diabetes foram testados em pessoas com controle ótimo ou subótimo da HbA1C. Mesmo em vista de alguns resultados que possam parecer desfavoráveis ao controle intensivo sobre os desfechos cardiovasculares em pessoas com diabetes, mantém-se em destaque o fato de que HbA1c elevada é um dos principais fatores de risco para mortalidade por qualquer causa, complicações associadas à insuficiência cardíaca e, em destaque, aterogênese acelerada (NODARI, 2022).

Faltam dados sobre a eficácia dos demais AHO que adicionados à metformina comprovem benefícios em DAC e microvasculares em pessoas com DM2. O estudo “Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes” (GRADE), foi um dos mais recentes que levantou essa dualidade no tratamento dos pacientes, em que não foram demonstrados benefícios em relação às complicações microvasculares e à mortalidade nos grupos que receberam outros medicamentos associados à metformina (GROUP, 2022).

No que tange aos ISGLT2, o estudo EMPAREG teve como objetivo a comparação de eficácia e segurança da empagliflozina 10/25mg *versus* “placebo” _no grupo “placebo”_ os indivíduos eram tratados terapia com AHO disponíveis ou insulina, estatinas e medicamentos para controle pressórico. Desses, 71% eram homens brancos, todos com diagnóstico de DM2 e doença cardiovascular estabelecida _DAC_ ou alto risco cardiovascular. Essa denominação “placebo” aplicada a substâncias terapêuticamente ativas é no mínimo inadequada; sendo assim, os pacientes no grupo sem ISGLT2 recebiam, no mínimo, terapia medicamentosa otimizada. (ZINMAN, 2015).

Os resultados no EMPAREG demonstraram o efeito de não inferioridade sobre os demais medicamentos, com redução significativa no risco relativo de ECAM em 14%. Também demonstraram uma redução estatisticamente significativa nas probabilidades _OR_ de morte cardiovascular _41,3%_ e na probabilidade de hospitalização por IC _35%_. Entretanto, este estudo não observou redução significativa, na OR de infarto agudo do miocárdio (IAM) e apresentou um aumento do risco não significativa de acidente vascular cerebral em 24%. Esse aumento, tem sido justificado pelo alto risco cardiovascular dos indivíduos incluídos neste estudo. Quando avaliado o desfecho secundário _mortalidade por todas as causas_ houve uma redução significativa de 48% (ANVISA, 2015; ZINMAN, 2015).

O estudo CANVAS comparando Canagliflozina 100/300 mg *versus* placebo, avaliou como desfecho primário a segurança cardiovascular e a eficácia desse medicamento em 10.142 pessoas com DM2. Desses 78% eram brancos e a HbA1C média ao início do estudo foi de 8,2%. Diferentemente do EMPA-REG, neste estudo 34% dos pacientes não tinham DAC comprovada ou manifesta. Foi demonstrada a redução significativa da probabilidade em 15% na ocorrência de ECAM. Observou-se uma redução na ocorrência de IAM e AVC em 16% e 11% respectivamente comparado aos pacientes que não utilizavam ISGLT2. Além disso, houve a redução significativa de 43% na progressão da doença renal albuminúrica quando comparada canagliflozina *versus* terapia convencional otimizada (NEAL, 2017).

O estudo CREDENCE elegeu 4401 pessoas com DM2, 50% com DAC e 100% com redução da taxa de filtração renal ou microalbuminúria. Destes, 31% eram mulheres e 20% negros. Neste estudo 99,9% dos pacientes já utilizavam alguma classe terapêutica que atuava sobre o SRAA e 88% já apresentavam elevada microalbuminúria à inclusão no estudo. A intervenção avaliada foi o uso de canagliflozina 100mg *versus* placebo. Houve redução não significativa de ECAM e da mortalidade por todas as causas em 25% (PERKOVIC, 2019).

Outro estudo de destaque é o DECLARE-TIMI 58; neste estudo, a intervenção analisada foi a segurança cardiovascular da dapagliflozina *versus* placebo em 17160 pessoas com DM2, sendo que 40% deles já apresentavam alguma evidência de DAC, destes apenas 7% tinham doença renal albuminúrica. Os resultados não comprovaram efeitos positivos sobre ECAM _redução da probabilidade em 7%_, não significativa, assim como de IAM: redução da probabilidade em 12%, não significativa. Foi demonstrado efeito nulo sobre a morte por todas as causas e AVC, atendendo ao critério clínico de não inferioridade. O DECLARE, no entanto, mostrou redução da taxa mortalidade cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 17% (WIVIOTT, 2019).

O estudo “*Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*” (VERTIS), estudou a Ertugliflozina. Neste ensaio clínico randomizado (ECR), com seguimento de 3 anos, foram estudados 8246 pacientes. Destes, 70% eram do sexo masculino e a média de idade foi de aproximadamente 64,4 anos. Quando avaliada a etnia, 87,7% eram brancos. Destes pacientes 100% tinham doença cardiovascular estabelecida, sendo que 23,5% já apresentavam insuficiência cardíaca estabelecida. O VERTIS, no entanto, não demonstrou benefício em ECAM, apesar de ter confirmado o benefício da classe, em especial, em pessoas com insuficiência cardíaca. (CANNON, 2020).

Os estudos CANTATA-M E CANTATA-MP duraram em média 52 semanas, descrevendo efeitos indesejáveis do medicamento canagliflozina, redução da HbA1C e dos níveis pressóricos, mas não incluíram a redução de desfechos como internação por insuficiência cardíaca e mortes cardiovasculares (BHATIA, 2014; STENLÖF, 2014).

De modo geral, os estudos centrais em DM2 envolveram pessoas que foram acompanhadas por 1,52 anos e 4,2 anos. Em sua maioria, os indivíduos alocados eram brancos, com IMC entre sobrepeso e obesidade grau 1 e com terapias para redução do risco cardiovascular como anti-hipertensivos, estatinas e outros medicamentos para pessoas com diabetes em uso e em doses otimizadas. Até o presente, apenas o estudo EMPA-REG demonstrou resultados significativos na redução de ECAM em pessoas com DM2 e alto risco cardiovascular. Os outros estudos ainda não apresentaram força e significância estatística que supere a não inferioridade ou a redução de ECAM em pessoas com risco cardiovascular habitual (ZELNIKER, 2018; WIVIOTT, 2019; BRAUNWALD, 2022).

As análises de aprovação desses medicamentos, especialmente pela “Food and Drug Administration (FDA)”, os referenciam como seguros e não inferiores ao placebo. No entanto, não se pode extrapolar essas propriedades para a redução da mortalidade cardiovascular para outros grupos e populações diferentes dos estudos até o momento. Estudos sugerem a necessidade de que os eventos adversos dessa classe farmacológica sejam mais bem avaliados em estudos prospectivos de vida real (PADDA, 2023).

2 JUSTIFICATIVA

Devido à alta prevalência mundial do DM2, o tema se mostra de grande relevância no contexto de saúde pública.

Os tratamentos das pessoas com diabetes têm acolhido as propostas das diversas sociedades, nacionais e internacionais, com os objetivos de redução de ECAM, desfechos renais, lesões em órgãos alvo (LOA) e de mortalidade, assim como a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

O maior conhecimento sobre os efeitos do uso dos novos medicamentos, especialmente, os ISGLT2, é fundamental à análise dos riscos, dos benefícios e do custo-efetividade do tratamento ao serem disponibilizados na rede pública de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a eficácia dos ISGLT2 no controle do diabetes, na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), e na redução no risco relativo de ECAM (infarto agudo fatal e não fatal, acidente vascular cerebral fatal e não fatal e morte, internações por insuficiência cardíaca e desfecho renal combinado).

3.2 Específicos

3.2.1 Analisar a eficácia dos ISGLT2 e o percentual de redução dos níveis HbA1c, próximos às metas de tratamento no DM2.

3.2.2 Avaliar a segurança desses medicamentos e os efeitos adversos graves e não graves.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Primeira fase - Desenho do estudo

Desenho do estudo

A revisão sistemática (RS) foi conduzida de acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2019) e o Assessing the Methodological Quality Of Systematic Reviews (AMSTAR-2) (Shea 2017). Foram seguidas as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher 2009) e feito registro do protocolo de pesquisa na base International prospective register of systematic reviews (PROSPERO).

Segunda fase – Elaboração da pergunta PICO

A revisão sistemática buscou responder à seguinte pergunta: Os ISGLT2 são eficazes e seguros no tratamento de pessoas adultos com DM2?

A estratégia de busca foi construída com base na estrutura PICOS:

P (população): Avaliar pessoas com diabetes tipo 2 maiores de 18 anos usando ISGLT2

I (intervenção): ISGLT2

C (comparador): placebo, outro medicamento ativo e/ou esquema terapêutico utilizados no tratamento de DM2

O (*outcomes* – desfechos): HBA1C, ECAM, controle do diabetes, eventos adversos e eventos adversos graves

S (*studies* – tipos de estudos): ensaios clínicos randomizados publicados no período de janeiro de 2014 a outubro de 2023

Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos observacionais, coortes, revisões científicas e meta-análise, mas também ensaios clínicos de fase 1 e 2. Também foram excluídos estudos que avaliaram pessoas sem diabetes ou pessoas com diabetes tipo 1. Os estudos que incluíram pessoas com menos de 18 anos também não foram considerados elegíveis para realização da revisão sistemática e meta-análises. Os estudos que não reportaram adequadamente os desfechos, foram considerados não elegíveis.

Terceira fase – Busca das evidências científicas

Estratégia de Busca

Foi realizada busca sistemática nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via Pubmed, *Excerpta Medical database* (EMBASE) e *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS) (APÊNDICE B).

A busca foi ampliada incluindo a literatura cinzenta e outras formas de pesquisa nas bases de dado: *Who Library Database*, BiorXiv, MEDX, PROQUEST, Catálogo da CAPES, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, OPEN GREY (INACESSÍVEL) além de citações dentro dos artigos analisados. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais, na perspectiva de aumentar o número de possíveis artigos não contemplados na estratégia automatizada de busca.

Foram incluídas palavras-chave do *Medical Subject Heading* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e seus entre termos relacionados.

Após identificação e seleção dos estudos, as listas de referências foram analisadas e utilizadas para a busca de estudos adicionais. Na estratégia de busca foram incluídos todos os artigos publicados na íntegra, no idioma inglês entre 2014 e 2023.

Todos os resumos selecionados foram lidos e, para auxiliar na composição das estratégias de buscas definitivas, os termos MeSH foram identificados conforme apêndice B.

Registro e protocolo do estudo

O presente projeto de pesquisa, foi registrado via *PROSPERO* sob o número de registro CRD42022362775 em 14 de outubro de 2022; *PROSPERO* é uma base de registros de revisões sistemáticas gratuita, mantida pelo *Centre of Reviews and Dissemination*, da Universidade de York, e financiada pelo *National Institute for Health Research (NIHR)*.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática foi feita em duas etapas. A primeira consistiu na leitura de títulos e resumos, por três revisores independentes (H.B.F, U.S.G.T e L.M.D). Na segunda etapa foi feita a leitura completa dos artigos selecionados na primeira etapa por dois revisores (H.B.F e L.M.D) com objetivo de minimizar as divergências. Para os estudos incluídos, realizou-se a avaliação da qualidade metodológica e foram extraídos dados mais detalhados sobre características do estudo e resultados obtidos.

O Rayyan, aplicativo online, foi utilizado no processo de seleção, com uso de duplicatas armazenadas em dispositivo online One Drive (OUZZANI, 2016); as estratégias adotadas para cada base descrita foram organizadas em pastas com o auxílio do programa gerenciador de referências Endnote X6® e MORE® (REXLAB, 2013), todos os títulos e resumos considerados elegíveis foram inseridos em planilha elaborada com o programa Microsoft Excel® de acordo com o seu julgamento foram incluídos na meta-análise.

Os estudos que geraram alguma discordância entre os revisores foram novamente reavaliados pelos mesmos e, por consenso, decidiu-se manter ou não a publicação, privilegiando sempre a postura conservadora. Em dúvida, os estudos foram mantidos para a etapa seguinte em que seriam lidos na íntegra. Após essa etapa, as publicações selecionadas foram recuperadas na

íntegra e avaliadas um a um revisor de forma independente. Essa estratégia encontra-se apresentada em quadros e detalhada no Apêndice B.

Para a meta-análise, foram incluídos estudos selecionados que apresentaram a população e a intervenção semelhante e que avaliaram os desfechos selecionados.

Um fluxograma adaptado do PRISMA (LIBERATI, 2009) foi utilizado para sintetizar o processo de seleção dos estudos. O PRISMA consiste em uma lista de verificação de 27 itens e um diagrama de fluxo da RS composto por quatro fases (LIBERATI, 2009) que eleva o rigor metodológico no desenho, na realização e na síntese dos resultados da RS. Esse não é utilizado para avaliação da qualidade metodológica da RS, mas para nortear a elaboração desta (SANTOS, 2007; LIBERATI, 2009; AROMATARIS, 2014) conforme recomendação e orientação do Cochrane Handbook e o manual do Ministério da Saúde para elaboração de meta-análise (HIGGINS, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

QUARTA FASE DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Extração dos dados

- A extração dos dados foi realizada por dois revisores independentes e conferida por um terceiro revisor, conforme formulários de extração dos dados da Cochrane (BARBOSA, 2018; HIGGINS, 2019).
- Foram coletados os seguintes dados referentes aos pacientes: sociodemográficos e econômicos, relacionados à doença gravidade, presença de comorbidades, uso de medicamentos. Também foram coletados dados sobre os desfechos de eficácia e segurança e relacionados ao estudo, bem como, número de pacientes, local e data de realização, mecanismos de acompanhamento e declaração de conflitos de interesse, entre outros.
- Foi elaborado formulário de extração de dados dos estudos para responder os objetivos conforme o Guia e Manual para realização de meta-análises do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).
- Os dados extraídos foram armazenados em uma planilha do Microsoft Excel e avaliados individualmente em análises não categóricas e categóricas.

Nas análises não categóricas, foram analisadas

- Identificação do estudo e nome do primeiro autor;
- Ano de publicação, Dados bibliográficos;
- Países onde o estudo foi realizado;
- Número do registro do protocolo do estudo;
- Nome das intervenções;
- Tamanho da amostra;
- Número de pacientes;
- Dados sociodemográficos (sexo, etnia e média de idade);
- Características clínicas: média do índice de massa corporal (IMC), níveis de HbA1c médio, tratamentos para o diabetes já instituídos, outros medicamentos em uso);
- Duração do estudo;
- Critérios de elegibilidade;
- Financiamento: empresa comercial envolvida no estudo e declaração de conflito de interesses;
- Aspectos metodológicos: número de braços do estudo, processo de randomização, método de sigilo e cegamento;
- Análise do estudo continha análise por intenção de tratar_ITT_ e imputação de dados.
- Na análise de desfechos categóricos, foram avaliadas:
 - Redução média da HbA1c;
 - Número de pacientes ou percentual em que foi comprovada a redução de ECAM;
 - Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a redução de mortalidade por todas as causas;

- Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a redução da mortalidade cardiovascular;
- Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a redução de infarto fatal e não fatal;
- Número de pacientes ou percentual em que houve redução de AVC fatal e não fatal;
- Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a melhora da depuração da creatinina endógena ou desfecho renal composto: melhora da depuração da creatinina endógena e diminuição da microalbuminúria;
- Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a redução das internações por insuficiência cardíaca.
- Número de pacientes ou percentual da morte por todas as causas
- Na análise de segurança foram avaliados os desfechos adversos graves como:
- Número de pacientes ou percentual que experimentaram redução ou aumento da frequência de hipoglicemia;
- Número de pacientes ou percentual em que ocorreu a redução ou o aumento de amputações;
- Número de pacientes ou percentual em que ocorreu a redução ou o aumento da frequência das infecções de vias urinárias;
- Número de pacientes ou percentual em que ocorreu redução ou o aumento das infecções gênito-urinárias;
- Número de pacientes ou percentual em que ocorreu a redução ou o aumento das infecções micóticas;
- Número de pacientes ou percentual em que ocorreu a redução ou o aumento das fraturas ósseas;
- Número de pacientes ou percentual em que foi verificada a redução ou o aumento da taxa de descontinuidade, excluída a mortalidade.

Avaliação crítica e do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes (H.B.F e L.M.D), com o uso da ferramenta RoB 2 (STERNE, 2019), para ensaios clínicos randomizados.

O RoB 2 é estruturado em um conjunto fixo de domínios de viés, com foco em diferentes aspectos do desenho, condução e relato de ensaios. Dentro de cada domínio há questões sinalizadoras sobre características do estudo que são relevantes para o risco de viés (ANEXO 1).

Com o julgamento de cada um dos domínios, é gerado o risco de viés por um algoritmo, baseado nas respostas às questões de sinalização. O julgamento pode ser classificado como "Baixo" ou "Alto" risco de viés, ou pode expressar "algumas preocupações" (MCGUINNESS, 2021).

Apresentação dos resultados e medidas de efeito do tratamento

Para estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas ou do tipo “tempo até o evento”, foi utilizado o “Risco Relativo” (RR) considerando um intervalo de confiança de 95%. Para as análises contínuas, foi utilizada a diferença das médias (DM). As meta-análises foram realizadas utilizando o software Review Manager 5.3. (RevMan 5.3). Os resultados serão apresentados no respectivo capítulo.

Avaliação da qualidade das evidências

Para avaliar a qualidade das evidências dos desfechos incluídos na meta-análise foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e a plataforma GRADEpro® GDT para sintetizar os achados (GRADE, 2014; GRADE 2015).

O sistema GRADE2 foi proposto pelo mesmo grupo e é um sistema que fornece informação clara e concisa tanto sobre a qualidade da evidência, quanto sobre a força da recomendação. Esse sistema é adotado por diversas instituições de referência, estando entre elas a OMS, o CDC, *Cochrane*, o *UpToDate*® (BRASIL, 2014; SCHÜNEMANN, 2013) e o *PROSPERO* (HIGGINS, 2019).

A qualidade da evidência se refere ao grau de confiança de determinado resultado: estimativa de efeito. De acordo com o GRADE®, as evidências podem ser classificadas em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade (BRASIL, 2014).

Na avaliação do GRADE® são observados os seguintes fatores para avaliar o nível de evidência:

Tabela 1 - Sobre análise do Grade com níveis de evidências para os desfechos de eficácia e efeitos adversos

Delimitação do estudo	Avalia o tipo de ensaios clínicos, no caso desta meta-análise apenas ECR;
Limitações metodológicas (risco de viés)	Avaliado a partir da análise e julgamento do ROB 2.0;
Inconsistência	O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, na sobreposição dos intervalos de confiança e em critérios estatísticos, como o I ² , também avaliado na ausência de eventos
Evidência indireta	Quando a questão abordada não é respondida diretamente pelos estudos em questão
Imprecisão	O principal critério utilizado pelo sistema GRADE para julgar a precisão das estimativas é a amplitude do intervalo de confiança de 95%;
Viés de publicação	Avaliado pela possibilidade de apenas dados positivos terem sido publicados com os respectivos estudos;
Magnitude de efeito	Observado quando há uma redução ou benefício dramático de um desfecho, aumentando o nível de evidência, especialmente quando ocorre em curto prazo e parta de estudos observacionais. Em outras situações, o sistema GRADE considera elevada magnitude de efeito quando for observado RR>2 ou RR <0,5;
Gradiente dose-resposta	Não foram observados nos ensaios clínicos em questão;
Fatores de confusão residuais.	Ocorre devido à impossibilidade de construção de estratos internamente homogêneos em relação à real variável de confusão.

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade estatística foi avaliada pelos testes estatísticos qui-quadrado e I². Um valor de I² de 0-40% não será considerado significativo, 30-60% será considerado como heterogeneidade moderada, 50-90% será considerado como heterogeneidade substancial e 75-100% será considerado como significativa.

Para avaliar a variabilidade dos resultados e a possibilidade de viés de publicação, é indicado o gráfico de funil *funnel plots* como complemento da análise estatística. No entanto, o gráfico do funil não foi utilizado nessa RS devido ao pequeno número de estudos incluídos na meta-análise; o poder deste método para detectar viés é baixo quando existem menos de 10 estudos incluídos (HIGGINS, 2019).

QUINTA-FASE DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Síntese de Dados

A síntese dos dados estatísticos foi realizada mediante meta-análises, a qual consiste na combinação estatística de resultados de dois ou mais estudos separados. As vantagens potenciais das meta-análises incluem uma melhoria na precisão, a capacidade de responder perguntas não colocadas por estudos individuais e a oportunidade de resolver controvérsias decorrentes de reivindicações conflitantes. A meta-análise foi realizada em grupos de estudos que apresentaram homogeneidade quanto à semelhança na população, intervenções e resultados para fornecer um resumo significativo.

SEXTA-FASE DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Na sexta fase, além da análise dos dados estatísticos, foram analisados os riscos de viés, GRADE® e resultados da ROB 2.0® e elaborada a discussão do trabalho, com referência à literatura já existente e comparando, avaliando nossos resultados de acordo com o que já existe na literatura, bem como elaborado fluxograma e expostas as principais limitações do presente estudo.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Toda a pesquisa foi baseada em dados de estudos publicados em bases de dados eletrônicas. Este projeto foi submetido e registrado via PROSPERO sob número de registro **CRD42022362775** em 14 de outubro de 2022.

Nenhum dos autores desta revisão sistemática com meta-análise apresenta qualquer conflito de interesse acerca dessa pesquisa ou recebeu qualquer tipo de patrocínio para tal objetivo.

6 RESULTADOS

Nessa revisão sistemática de estudos de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de ISGLT2 em pessoas com DM2 de junho de 2014 a outubro de 2023, nas bases de dados citadas anteriormente foram encontradas 448 referências.

Em busca manual por referências, foram encontradas mais 7 que preencheram os critérios de inclusão, de um total de 3444 referências. Após a remoção de duplicatas e estudos não elegíveis, permaneceram 138 referências. Destas, inicialmente, pelos títulos e resumos, foram selecionadas 57, sendo que 15 referências foram excluídas por outras razões, como estudos incompletos, não avaliação de desfechos ou respostas à pergunta PICO.

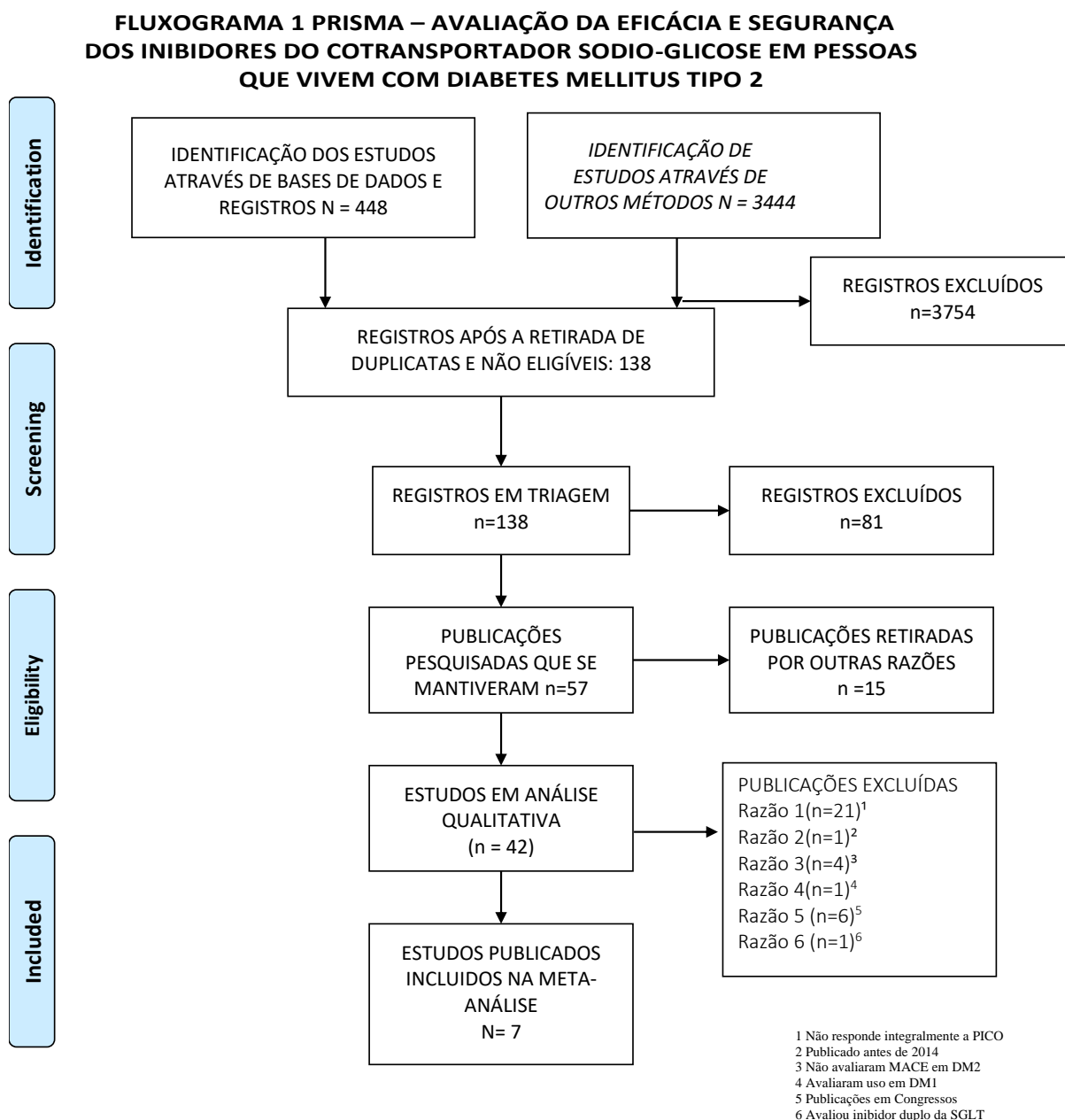
Após análise dos textos na íntegra, foram selecionados 8 estudos. Dos 34 estudos excluídos em leitura completa, a principal razão foi não responder integralmente à pergunta PICO, de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos (ver fluxograma PRISMA 1).

As estratégias de busca e os motivos de exclusão dos estudos selecionados encontram-se na tabela 3.

Os sete estudos selecionados que respondem integralmente à proposta desta revisão sistemática com meta-análise, publicados entre 2014 e 2023 tem suas principais características apresentadas na tabela 5 e descritas a seguir.

Os resultados deste trabalho serão apresentados na forma de artigo científico. O artigo abordou o protocolo da revisão sistemática e meta-análise que foi intitulado: "ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF SODIUM-GLUCOSE TYPE 2 TRANSPORTER INHIBITORS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS". Esse artigo foi submetido ao periódico da revista PLOS ONE (Anexo B). O Fator de Impacto (IF) para o ano de 2022-2023 é de 3.752, o qual foi atualizado em 2023. (ISSN 1932-6203.) seguindo normas específicas (Anexo C).

Figura 1 – Fluxograma prisma da revisão sistemática de eficácia e segurança dos ISLGT2 em pessoas com DM2



Fonte: Fluxograma Prisma; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia – Portugal de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj. n71 para mais informações, visite: <http://www.prisma-statement.org>.

RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Na presente meta-análise, o número total de pessoas incluídas nos 7 ensaios clínicos foi de 46.969, que foram acompanhados por cerca de 2,49 anos; desses, 31.403 pacientes _68,85%_, eram homens; a idade média dos pacientes foi de 64,07 anos e 79,8% deles eram brancos. A média de HbA1C foi de 8,14% com uma redução em seus níveis de 0,46%, o que equivale a uma redução de aproximadamente 5% do nível basal. Sessenta e seis por cento tinham DAC. Os que tinham ICC correspondiam a 6501. Quanto ao tempo de diagnóstico, excluído os estudos que imputaram dados, a média foi de 11,48 anos.

As características do perfil dos participantes foram descritas em quase todos os estudos; no entanto, quanto às doenças cardiovasculares estabelecidas, os dados não foram divulgados nos estudos CANTATA-M e CANTATA-MP. Quanto ao tempo de diagnóstico, o estudo EMPA-REG não apresentou uma média geral de tempo de diagnóstico dos participantes.

Tabela 2 – Características sociodemográficas das populações incluídos nos estudos

ESTUDOS	EMPA- REG (n=7020)	CANVAS PROGRA M (n=10142)	DECLAR E-TIME (17160)	CREDE NCE (n=4401)	VERTIS CV (n=8246)	CANTA TA-M (n=584)	CANTATA - MP(n=342)
Agente terapêutico	EMPAGLIF LOZINA	CANAGL IFLOZIN A	DAPAGL IFLOZIN A	CANAG LIFLOZI NA	ERTUG LIFLOZI NA	CANAG LIFLOZI NA	CANAGLI FLOZINA
Acompanhamento (anos)	3,1	2,4	4,2	2,6	3	1,08	1,08
Homens	5016 (71,5)	6509 (64,2)	10738 (62,6)	2907 (66,1)	5759 (70)	258 (44,2)	216 (63,2)
Mulheres	2004 (28,5)	3633 (35,8)	6422 (37,4)	1494(33, 9)	2422 (30)	326 (55,8)	126 (36,8)
Idade média	63,1	63,3 (8,3)	63,9 (6,8)	63,0 (9,2)	64,4 (8,1)	55,4(10,6)	57,4 (10,0)
Branco (%)	5081	7944	13653	2931	7249	395	252

	(72,4)	(78,3)	(79,6)	(66,6)	(87,8)	(67,6)	(73,7)
Asiáticos	1517(21,6)	1284 (12,7)	2303 (13,4)	877 (19,9)	498 (6)	41 (7,0)	20 (5,8)
Negros, africanos ou americanos	357 (5,1)	336 (3,3)	603 (3,5)	224 (5,1)	235 (2,8)	85 (14,6)	55 (16,1)
Missigenados	65 (0,9)	578 (5,7)	601 (3,5)	369 (8,4)	273 (3,3)	63 (10,8)	15 (4,4)
HbA1c média (±)	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,2 (1,0)	8,0 (1,0)	7,9 (1,0)
Tempo de diagnóstico	57%>10 ANOS	13,5 (±7,8)	11,8 (±7,8)	15,8 (±8,6)	13,0 (±8,3)	4,3(±4,4)	10,5 (±7,0)
Redução média da hba1c (%)	0,24%	0,2%	0,4%	0,43%	5mg 0,3%	100mg 0,81 300mg 1,11	100mg - 0,89 300mg - 0,76
Dac estabelecida	7020 (100)	6656 (65,6)	6974 (40,6)	2220 (50,4)	8246 (100)	0	0
História de ic	706 (10,1)	1461 (14,4)	1724 (10,0)	652 (14,8)	1958 (23,7)	0	0
Redução pas (em mmhg)	10mg: 3 25mg: 3	6	3	3,75	3	100mg- 1,4 300mg- 3,9	100mg- 3,4 300mg - 3,6
Redução pad (em mmhg)	10mg: 2 25mg:1,5	5	1	2,31	ND	100mg- 0,6 300mg- 0,9	100mg-2,5 300mg 2,7
Redução do peso (em kg)	3	3,5	4	1,9	5mg:3 10mg:3	100mg:2,8 300mg:3,7	100mg:2,8 300mg: 3,9

Características renais (%)

Tfg<60 (%)	1819 (25,9)	2039 (20,1)	1265 (7,4)	2631(59,8)	1807(21,9)	Mediana - 87.1±20.3 ml/m/1,73m ²	Mediana - 86.4±18.6m l/m/1,73 ²
Albumina >300mg	769 (11,0)	760 (7,6)	1169 (6,8)	3874 (88,0)	755 (9,2)	ND	ND

Medicamento em uso (%)

Ieca ou Bra	5666 (80,7)	8116 (80)	13950 (81,3)	4395 (99,9)	6686 (81,1)	ND	ND
Bb	4554 (64,9)	5421 (53,5)	9030 (52,6)	1770 (40,2)	5692 (69,0)	ND	ND
Estatina	5403 (77)	7599 (74,9)	12868 (75)	3036 (69,0)	6790 (82,3)	ND	ND
Insulina	3387 (48,3)	5095(5 0,2)	7013 (40,9)	2884 (65,5)	3900 (47,3)	ND	ND

Metformina	5193 (74)	7825 (77.2)	12068 (82)	2545 (57.8)	6292 (76.3)	ND	ND
Sulfoniureia	3006 (42.8)	4361 (43)	7322 (42.7)	1268 (28.8)	3390 (41.1)	ND	ND
Idpp4	796 (11.3)	1261 (12.4)	2888 (16.8)	751 (17.1)	911 (11.0)	ND	ND
Aglp1	196 (2.8)	407 (4)	750 (4.4)	183 (4.2)	278 (3.4)	ND	ND

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

Tabela 3 – Descrição dos estudos excluídos após serem avaliados na íntegra

ESTUDO E ANO	MOTIVO DA EXCLUSÃO	PRODUTO AVALIADO
Davidson, JA, 2013	Publicação anterior a 2014	Canagliflozina
Davidson, JA, 2013	Publicação anterior a 2014 e duplicata do estudo x (Citar)	Canagliflozina
Rohwedder K, 2014	Exclusão dos dados e retirada do artigo por suspeita de má conduta e manipulação de dados	Dapagliflozina
Weir, MR, 2014	Estudo de revisão	Canagliflozina
Kadokura, T, 2014	Estudo de farmacocinética	Ipragliflozina
Bode, B 2014	Não avaliou ECAM e não responde integralmente à pergunta PICO. Desfecho secundário apenas nível pressórico e peso corporal	Canagliflozina
Kadowaki, T, 2015	ECR estudo fase 2	Empagliflozina
Kashiwagi, A; 2015	ECR fase 2	Ipragliflozina
Wyne, KL, 2015	Estudo de análise de regressão e não responde à pergunta PICO;	Canagliflozina
Toto, RD, 2016	Estudo de Revisão	-
De Zeeuw, D, 2016	Parte do estudo contido no CANVAS programa	Canagliflozina
‘Desai, M, 2017	Análise de regressão de ECR	Canagliflozina
Terauchi, Y. 2017	Ensaio clínico fase 2	Tofogliflozina
Halden, TAS. 2017	Não responde à pergunta PICO e análise de eficácia e segurança com Tenagliptina	Canagliflozina e Tenagliptina
Yale, JF; 2017	Estudo de extensão e dados preliminares do CANVAS PROGRAM	Canagliflozina
Cai, J; 2018	Ensaio clínico aberto e não controlado	Canagliflozina
Wiviott, SD, 2018	Dados preliminares e subanálise do estudo declare	Dapagliflozina
Zelniker, TA, 2019	Resumo de congresso	Dapagliflozina

Cardia-SIFF NCT04739215, 2019	ECR em andamento	Dapagliflozina
Halden, TAS, 2019	Não responde à pergunta PICO, avalia pós transplante renal	Empagliflozina
Dharmalingam, M, 2020	ECR fase 3 que não avalia ECAM e avalia níveis pressóricos	Dapafliglozina
Zelniker TA; 2020	Subanálises do DECLARE	Dapagliflozina
Weir, MR, 2020	Revisão	Canagliflozina
Carbone S; 2020	CANA-HF - Interrompido devido às novas diretrizes indicando como mandatório o uso de ISGLT2 nesse perfil de pessoas	Canagliflozina
EUCTR2019-003339- 53-DE, 2021	ECR em andamento	Novo medicamento
Dixon, DL, 2021	ECR que não responde à pergunta PICO, com objetivo de análise pós HOC dos níveis de lipídeos	Dapagliflozina
Papadopoulou, E; 2021	ECR que não responde à pergunta PICO e teve como objetivo a análise da pressão arterial	Dapagliflozina
Chi Young Shim, 2021	Não responde integralmente à pergunta PICO	Dapagliflozina
Phrueksotsai S; 2021	Coorte	Dapagliflozina
Andrei C, 2021	Não responde à pergunta PICO e o ensaio clínico foi aberto	Dapagliflozina
Nystroem, T, 2022	Coorte Prospectiva	Empagliflozina
Deepak L, 2021	Estudo de inibidor duplo do SGLT	Sotagliflozina

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

Tabela 4 – Com países e número dos países dos estudos incluídos após serem avaliados na íntegra

ESTUDO	PAÍSES	n
EMPAREG	Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Colômbia, Croácia, Dinamarca, Estônia, França, Geórgia, Grécia, Hong Kong, Hungria, Índia, Indonésia, Israel, Itália, Japão, Coreia do Sul, Malásia, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Peru, Filipinas, Polônia, Portugal, Romênia, África do Sul, Singapura, África do Sul, Sri Lanka, Taiwan, Tailândia, Ucrânia, Reino Unido, Estados Unidos da América	52
CANVAS PROGRAM	Alemanha, Argentina, Austrália, Bélgica, Canadá, Colômbia, República Tcheca, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos da América	9
DECLARE- TIME	África do Sul, Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, China, República Tcheca, França, Hong Kong, Hungria, Índia, Israel, Itália, Japão, Coreia do México, México, Holanda, Polônia, Romênia, Rússia, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Reino Unido, Vietname	29

CREDENCE	África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Brasil, Bulgária, Canadá, Chile, China, Colômbia, República Tcheca, França, Guatemala, Hungria, Índia, Japão, Coreia do Sul, Lituânia, Malásia, México, Nova Zelândia, Polônia, Porto Rico, Romênia, Sérvia, Eslováquia, Taiwan, Ucrânia	28
VERTIS-CV	África do Sul, Alemanha, Argentina, Austrália, Bulgária, Canadá, Colômbia, Croácia, República Tcheca, Geórgia, Grécia, Hong Kong, Hungria, Israel, Itália, Letônia, Lituânia, México, Nova Zelândia, Polônia, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslováquia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Reino Unido	29
CANTATA-M	África do Sul, Áustria, Colômbia, Estônia, Guatemala, Islândia, Índia, Coreia do Sul, Lituânia, Malásia, México, Polônia, Porto Rico, Romênia, Suécia, Estados Unidos	16
CANTATA-MP	Canadá, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Índia, México, Espanha, Tailândia, Reino Unido, Estados Unidos	11

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

INTERVENÇÕES E COMPARADORES

Todos os 7 ensaios clínicos incluídos nessa meta-análise avaliaram a classe dos ISGLT2: (EMPA-REG®), Canagliflozina (CANVAS PROGRAM®; CREDENCE®; CANTATA-M® e CANTATA-MP®), Dapagliflozina (DECLARE®) e ERTUGLIFLOZINA (VERTIS-CV®), com o objetivo de avaliação de eficácia e segurança dos respectivos representantes em pessoas com diabetes mellitus do tipo 2 e terapia medicamentosa otimizada.

Os objetivos de cada estudo, todos de fase III, estão descritos na tabela 5.

Tabela 5 – Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática após serem lidos na íntegra

Estudo	Objetivo primário	Objetivos Secundários iniciais
EMPA-REG Ano: 2015	O desfecho primário é o tempo até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes componentes adjudicados do desfecho composto primário: morte cardiovascular (incluindo acidente vascular cerebral fatal e infarto do miocárdio	Porcentagem de participantes com o composto de todos os eventos adjudicados (ECAM de 4 pontos): Morte CV (Incluindo AVC fatal e IAM fatal), IAM não fatal (Excluindo IAM silencioso), AVC não fatal e Hospitalização por Angina Pectoris instável [Período: Da randomização ao final individual da observação, até 4,6 anos]

	(IM) fatal), IAM não fatal e AVC não fatal.	
CANVAS	Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores (ECAM)	Medida padrão de secreção de insulina de jejum [Período: final do tratamento (aproximadamente 4 anos)]
PROGRAM	Composto de Morte Cardiovascular (CV), Infarto do Miocárdio (IAM) Não Fatal e Acidente Vascular Cerebral Não Fatal, ECAM, definido como um composto de morte CV, IAM não fatal e AVC não fatal.	progressão da albumina na urina [Período: final do tratamento (aproximadamente 4 anos)] eficácia da redução da glicemia (em subestudos de indivíduos que também estão tomando medicamentos específicos de diabetes comumente usados) [Período: 18 semanas]
CREDE	Tempo até a primeira ocorrência de um evento no ponto de extremidade composto primário [Período: Linha de base, até o mês 66]	Tempo até a primeira ocorrência de um evento no ponto de extremidade composto CV [Período: Linha de base, até o mês 66]
NCE	O desfecho composto primário do estudo inclui doença renal terminal (DRCT), duplicação da creatinina sérica, morte renal ou cardiovascular (CV).	O desfecho CV composto inclui morte CV, infarto do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, insuficiência cardíaca congestiva hospitalizada e angina instável hospitalizada.
Ano: 2019		Tempo até a primeira ocorrência de um evento no desfecho composto renal [Período: Linha de base, até o mês 66] O desfecho composto renal inclui DRCT, duplicação da creatinina sérica e morte renal.
		Tempo até a morte por todas as causas [Período: Linha de base, até o mês 66]
		Todos os óbitos ocorridos durante o estudo por qualquer causa
CANTATA-M	Avaliar o efeito da canagliflozina em relação ao placebo na alteração da hemoglobina A1c (HbA1c) em relação ao valor basal.	Avaliar o efeito do medicamento em estudo na mudança da linha de base na HbA1c, após 52 semanas de tratamento.
Ano: 2014		Avaliar o efeito do medicamento do estudo na mudança da linha de base na glicose plasmática de jejum (GPJ), lipídios plasmáticos de jejum e função das células beta após 26 e 52 semanas de tratamento; Avaliar o efeito do medicamento em estudo na proporção de pacientes que atingiram uma HbA1c <7 e <6,5% e efeito do medicamento em estudo sobre a pressão arterial sistólica e diastólica e peso corporal; Para avaliar o efeito do medicamento do estudo no tempo para a terapia de resgate e a proporção de pacientes que necessitam de

terapia de resgate;

CANTA TA-MP ANO: 2014	Avaliar o efeito da canagliflozina em relação ao placebo na alteração da hemoglobina A1c (HbA1c) em relação ao valor basal. [Período: Após 26 semanas de tratamento com o medicamento do estudo.	Para avaliar o efeito do medicamento em estudo na mudança da linha de base na HbA1c [Período: Após 52 semanas de tratamento] Para avaliar o efeito do medicamento do estudo na mudança da linha de base na glicose plasmática de jejum (GPJ), lipídios plasmáticos de jejum e função das células beta [Período: Após 26 e 52 semanas de tratamento] Avaliar o efeito do medicamento em estudo na proporção de pacientes que atingiram uma HbA1c <7 e <6,5% [Período: Após 26 e 52 semanas de tratamento] Para avaliar o efeito do medicamento em estudo sobre a pressão arterial sistólica e diastólica e peso corporal [Período: Após 26 e 52 semanas de tratamento] Para avaliar o efeito do medicamento do estudo no tempo para a terapia de resgate e a proporção de indivíduos que necessitam de terapia de resgate [Período: Após 26 e 52 semanas de tratamento]
DECLA RE ANO: 2014	Tempo até o primeiro evento incluído no desfecho composto de morte CV, IAM ou AVC isquêmico [Período: até 6 anos]	Tempo para o primeiro evento de Hospitalização por Insuficiência Cardíaca Congestiva [Período: até 6 anos] Tempo até o primeiro evento incluído no desfecho composto de morte CV, IAM, acidente vascular cerebral isquêmico, hospitalização por insuficiência cardíaca, hospitalização por angina <i>pectoris</i> instável ou hospitalização por qualquer revascularização [Período: até 6 anos] Tempo para mortalidade por todas as causas [Período: até 6 anos] Mudança de peso corporal em relação à linha de base [Período: até 6 anos]
VERTIS -CV Ano: 2020	Tempo até a primeira ocorrência de qualquer componente do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal [Período: até 6,3 anos]	Tempo para a Primeira Ocorrência de Qualquer um dos Componentes do Desfecho Composto de Morte Cardiovascular, Infarto do Miocárdio Não Fatal, Acidente Vascular Cerebral Não Fatal ou Hospitalização por Angina Instável [Período: Até 6,3 anos] Número de participantes que experimentaram um evento adverso (EA) [Período: até 6,3 anos] Número de participantes que interromperam o tratamento do estudo devido a um EA [Período: Até 6,3 anos]

Mudança da linha de base na hemoglobina A1c (HbA1c) na semana 18 [Período: linha de base e semana 18]

Mudança da linha de base na HbA1c no final do estudo (até 6,3 anos) [Período: linha de base e no final do estudo (até 6,3 anos)]

Mudança da linha de base na glicemia plasmática de jejum (GPJ) na semana 18 [Período: linha de base e semana 18]

Mudança da linha de base no peso corporal na semana 18 [Período: linha de base e semana 18]

Mudança da linha de base no peso corporal no final do estudo (até 6,3 anos) [Período: Linha de base e no final do estudo (até 6,3 anos)]

Número de Participantes com HbA1c <7% na Semana 18 [Período: Semana 18]

Número de participantes com HbA1c <7% no final do estudo (até 6,3 anos) [Período: No final do estudo (até 6,3 anos)]

Mudança da linha de base da pressão arterial sistólica na semana 18 [Período: basal e semana 18]

Mudança da linha de base na pressão arterial sistólica no final do estudo (até 6,3 anos) [Período: basal e no final do estudo (até 6,3 anos)]

Mudança da linha de base na pressão arterial diastólica na semana 18 [Período: basal e semana 18]

Mudança da linha de base na pressão arterial diastólica no final do estudo (até 6,3 anos) [Período: basal e no final do estudo (até 6,3 anos)]

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores

RISCO DE VIÉS

PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

Todos os ensaios clínicos incluídos na presente revisão apresentaram processo de randomização adequado e, portanto, foram classificados como de baixo risco de viés para esse domínio. Foram analisados segundo a ROB 2.0 seguindo como objetivo, o resultado ou desfecho, a especificação da natureza do desfecho de interesse e outros 4 domínios com análise do risco global do resultado. (MCGUINNESS, 2021).

DESVIOS DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS

Quanto à avaliação de falhas na implementação das intervenções do protocolo conforme pretendido, ou de não adesão dos participantes do estudo à intervenção designada, verificou-se que 100% dos estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés para esse aspecto, o que representa um baixo risco de viés neste domínio.

Viés devido a dados faltantes

Quatro dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão apresentaram alto risco de viés para a falta de medidas de resultado, a qual poderia levar ao viés na estimativa do efeito da intervenção e ao alto risco de viés. Além disso, dois estudos apresentaram risco intermediário ou impreciso de viés quanto a dados incompletos e apenas 1 estudo divulgou por completo todos os dados.

Viés na aferição dos desfechos

Entre os estudos incluídos, 85,71% apresentaram baixo risco de viés para erros na mensuração dos resultados, os quais podem influenciar as estimativas do efeito da intervenção. Já 14,39% dos ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram alto risco de viés para esse domínio.

Viés no relato dos desfechos

Setenta e um por cento dos ensaios clínicos randomizados apresentaram risco de viés alto para essa categoria. Tendo em vista que os artigos e até mesmo os registros de ensaios clínicos CANTATA-M, CANTATA-MP, CANVAS, CREDENCE E DECLARE não informaram se o estudo foi analisado de acordo com um plano pré-especificado os desfechos positivos reportados podem condicionar um viés de publicação desta meta-análise.

Avaliação gráfica do risco de viés

Conforme descrito quantitativamente acima, através do instrumento ROB 2.0 (MCGUINNESS, 2021) o risco de viés dos ensaios clínicos presentes nesta revisão sistemática foi considerado como de alto.

Figura 2 - Gráfico que representa de maneira sumarizada o risco de viés a partir do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés

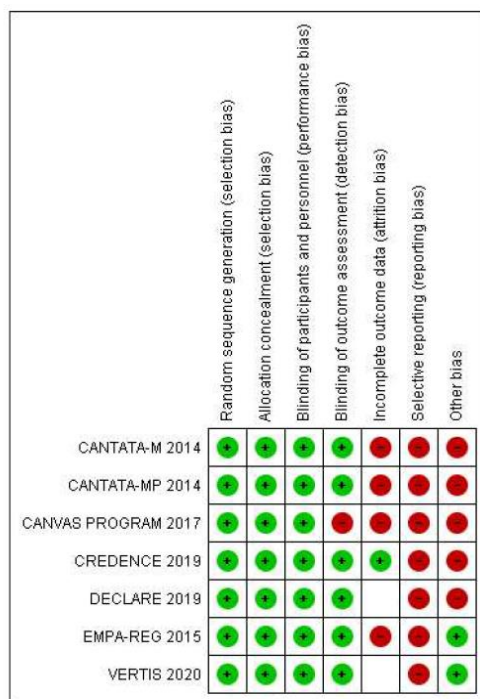


Gráfico de risco de viés: os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado sumarizado em todos os estudos incluídos.

Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores

Figura 3 - Gráfico de risco de viés: os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos, desenvolvido com o Software Review Manager 5.4, Belo Horizonte 2023.

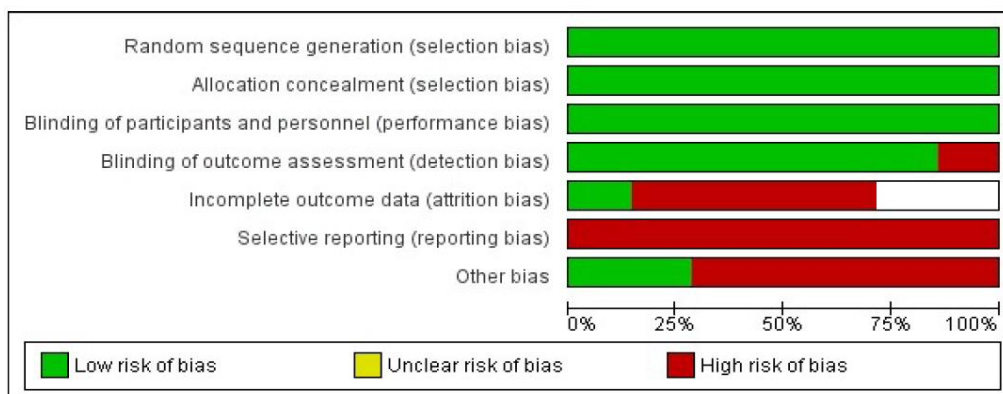


Gráfico de risco de viés: os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.





AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

Para avaliar a qualidade das evidências dos desfechos incluídos na meta-análise foi utilizado o sistema GRADE e a plataforma GRADEpro GDT para sintetizar os achados (GRADE, 2014; GRADE 2015). Dois autores (H.B.F e L.M.D) realizaram a análise de forma cegada e independente, através da plataforma GRADEpro.

Figura 4 – Avaliação dos desfechos primários de eficácia na escala GRADE dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor(es): Humberto B Ferreira; Leonado M Diniz.

Pergunta: Relação do uso de iSGLT2 *versus* placebo em pessoas que vivem com diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação de Certezas							Nº de pacientes		Efeito		CERTeza	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Certeza	ISGLT2	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
MORTES CARDIOVASCULAR E INTERNAÇÃO POR IC SGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	grave ^b	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^e	1652/2675 9 (6.2%)	1610/2020 6 (8.0%)	RR 0.71 (0.58 para 0.86)	23 menos por 1.000 (de 33 menos para 11 menos)	 Muito baixa	CRÍTICO
ECAM EM SGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^e	2701/2675 9 (10.1%)	2107/2020 6 (10.4%)	RR 0.94 (0.86 para 1.01)	6 menos por 1.000 (de 15 menos para 1 mais)	 Baixa	CRÍTICO
REDUÇÃO NA PROGRESSÃO DA DRC SGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^e	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^e	535/26764 (2.0%)	633/20203 (3.1%)	RR 0.68 (0.57 para 0.82)	10 menos por 1.000 (de 13 menos para 6 menos)	 Baixa	CRÍTICO
HOSPITALIZAÇÃO POR IC												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	forte associação	566/26765 (2.1%)	621/20204 (3.1%)	RR 0.70 (0.62 para 0.78)	9 menos por 1.000 (de 12 menos para 7 menos)	 Alta	CRÍTICO
INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO - ISGLT2												

Avaliação de Certezas							Nº de pacientes		Efeito		CERTeza	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Certeza	ISGLT2	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	1254/26765 (4.7%)	963/20204 (4.8%)	RR 0.95 (0.88 para 1.04)	2 menos por 1.000 (de 6 menos para 2 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
RISCO DE AVC COM SGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	599/26760 (2.2%)	405/20199 (2.0%)	OR 1.06 (0.93 para 1.20)	1 mais por 1.000 (de 1 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
MORTE POR TODAS AS CAUSAS ISGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^f	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^{c, d}	1641/26765 (6.1%)	1364/20202 (6.8%)	RR 0.88 (0.78 para 0.99)	8 menos por 1.000 (de 15 menos para 1 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
MORTES CARDIOVASCULARES PO ISGLT2												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	grave ^e	grave ^h	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^c	1136/26765 (4.2%)	895/20204 (4.4%)	RR 0.87 (0.73 para 1.05)	6 menos por 1.000 (de 12 menos para 2 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

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

- Em 4 dos 5 ensaios clínicos que conseguiram objetivar os referidos desfechos, houveram riscos de viés segundo a ferramenta ROB2 considerado como alto no julgamento dos autores dessas meta-análises. Houve significativa diferença nos pacientes do estudo CANVAS-PROGRAM, os autores justificam que devido as complicações e eleição de pessoas com risco cardiovascular aumentado e diabetes com complicações avançadas, especialmente no estudo CANVAS-R.
- Apesar da heterogeneidade dos estudos, especialmente relacionada ao estudo CANVAS-PROGRAM, o julgamento dos autores dessa meta-análise é de que o nível de evidência melhora em detrimento de intervalos de confiança próximos nos demais estudos.
- Todos os ensaios clínicos analisados foram patrocinados por indústrias farmacêuticas, o que pode, traduzir apenas os desfechos positivos como viés de publicação
- Em 4 dos 5 ensaios clínicos que conseguiram objetivar os referidos desfechos, houveram riscos de viés segundo a ferramenta ROB2 considerado como alto no julgamento dos autores dessas meta-análises.
- Apesar de dados sensivelmente importantes, são ensaios clínicos que avaliam pacientes, em sua maioria com risco cardiovascular aumentado e com prejuízo no CICr, o que pode condicionar efeitos positivos no desfecho estudado em análise indireta
- I² 65% o que pode representar heterogeneidade substancial
- I² 71% o que pode representar heterogeneidade substancial
- Uma vez que trata-se de pacientes diabéticos e de alto risco cardiovascular, a redução da glicada, por si só e o ambiente controlado dos estudos, podem auxiliar na redução de óbitos cardiovasculares

Fonte: GRADEpro GDT: Ferramenta de Desenvolvimento de Diretriz GRADEpro [Software]. Universidade McMaster e Evidence Prime, 2022. Disponível a partir de grade.pro.org. Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores

Figura 5 – Avaliação dos desfechos de segurança na escala GRADE dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor(es): Humberto Batista Ferreira, Leonardo Maurício Diniz

Pergunta: ISGLT2 comparado a placebo para eventos adversos

Contexto: Avaliação dos efeitos adversos em pessoas que vivem diabetes tipo 2 em terapia mínima otimizada + iSGLT2 *versus* terapia mínima otimizada

Avaliação de Certezas							Nº de pessoas		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	iSGLT2	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Avaliação do risco de hipoglicemias em pacientes que vivem com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave ^a	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	3530/24458 (14.4%)	1938/17592 (11.0%)	RR 0.99 (0.94 para 1.04)	1 menos por 1.000 (de 7 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Avaliação do risco de fraturas em pacientes que vivem com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^d	não grave	grave ^e	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^b	1051/24458 (4.3%)	716/17592 (4.1%)	RR 1.22 (0.90 para 1.66)	9 mais por 1.000 (de 4 menos para 27 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Avaliação do risco de depleção volêmica ou hipotensão em pessoas com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^{h,c}	grave ^g	não grave	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^b	1187/24458 (4.9%)	710/17592 (4.0%)	RR 1.02 (0.83 para 1.26)	1 mais por 1.000 (de 7 menos para 10 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Avaliação do risco de infecções urinárias confirmadas em pessoas com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ⁱ	2283/24458 (9.3%)	1236/17592 (7.0%)	RR 1.08 (0.98 para 1.19)	6 mais por 1.000 (de 1 menos para 13 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Avaliação do risco de efeitos adversos graves em pessoas com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^l	muito grave ^k	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^b	7445/24458 (30.4%)	6171/17592 (35.1%)	RR 0.85 (0.72 para 0.99)	53 menos por 1.000 (de 98 menos para 4 menos)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Avaliação do risco de infecções micóticas gênito-urinárias em pessoas com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^{e,c,f,i}	grave ^l	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito muito forte ^m	934/24458 (3.8%)	156/17592 (0.9%)	RR 3.27 (2.35 para 4.55)	20 mais por 1.000 (de 12 mais para 31 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Avaliação do risco de infecções gênito-urinárias não micóticas em pessoas com diabetes tipo 2 associado ao uso de iSGLT2												

Avaliação de Certezas							Nº de pessoas		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	iSGLT2	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^b	2283/24458 (9.3%)	1236/17592 (7.0%)	RR 1.08 (0.98 para 1.19)	6 mais por 1.000 (de 1 menos para 13 mais)	⊕○○○ ○ Muito baixa	IMPORTANTE

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

- Os estudos, em alguns aspectos, só consideraram hipoglicemias como aquelas medidas em jejum e em exame sérico. O que pode falsear pessoas com hipoglicemia sintomática e não definida,
- Todos os ensaios clínicos foram conduzidos e patrocinados por indústrias farmacêuticas, o que pode aumentar o risco de viés positivo.
- Nos estudos, foi pouco preciso a denominação de fraturas totais. Foi necessária ampla avaliação via Clinical Trials, com dados conflitantes em relação aos resultados nos artigos vs observados nos registros dos ensaios clínicos
- Heterogeneidade em questão pode ser considerada como substancial
- Intervalo de confiança largo (0,95-1,6)
- O estudo CANVAS-PROGRAM, não apresentou dados em números absolutos de todo o grupo. Mesmo em análise dos dados publicados no RCT-Clinical Trial, não foram demonstrados os valores absolutos dos grupos. Portanto, o N apresentado não refere de todo o estudo. No entanto, o I² não é alto
- I² 74% pode representar heterogeneidade substancial
- intervalo de confiança de 0,83 a 1,26.
- Em alguns ensaios clínicos, mesmo cistite sendo um diagnóstico clínico, houve mudança no padrão de cistite para apenas aquelas confirmadas com exames bacteriológicos ou outros, o que pode ter suprimido resultados de infecções urinárias.
- 6 dos 7 ensaios clínicos apresentaram alto risco de viés segundo a plataforma ROB.2
- considerável heterogeneidade, I=96%
- Heterogeneidade pode representar heterogeneidade substancial I=68%
- Poucas justificativas foram dadas acerca das infecções micóticas nos ensaios clínicos
- Alguns ensaios clínicos, modificaram conceitos de infecções micóticas e fizeram subdivisões sobre as mesmas em relação aos dados publicados no RCT-CLINICAL TRIAL. Alguns exigiam comprovação de cultura para tal

Fonte: GRADEpro GDT: Ferramenta de Desenvolvimento de Diretriz GRADEpro [Software]. Universidade McMaster e Evidence Prime, 2022. Disponível a partir de [gradepro.org](https://www.gradepro.org). Belo Horizonte, 2023.

H. Batista e colaboradores

SÍNTESE DOS RESULTADOS E META-ANÁLISE

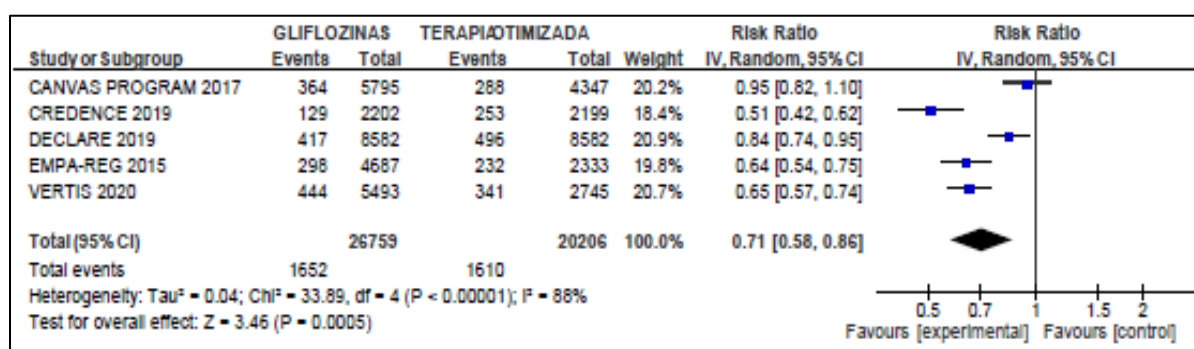
RESULTADOS DE EFICÁCIA

MORTES CARDIOVASCULARES E INTERNAÇÃO POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os resultados apresentam redução significativa do risco de 38% quando comparado os pacientes que usaram ISGLT2 *versus* terapia convencional otimizada para o diabetes otimizados ($p = 0,0005$; $I^2 = 92\%$). A heterogeneidade foi analisada seguindo a interpretação do Grupo Cochrane de Métodos Estatísticos, com a seguinte descrição:

- 0 a 40%: heterogeneidade pode não ser importante
- 30 a 60%: heterogeneidade pode ser moderada
- 50 a 90%: pode representar heterogeneidade substancial
- 75 a 100%: considerável heterogeneidade

Figura 6 – Gráfico em floresta demonstrativo da redução de mortes cardiovasculares e internação por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 *versus* terapia otimizada para diabetes tipo 2



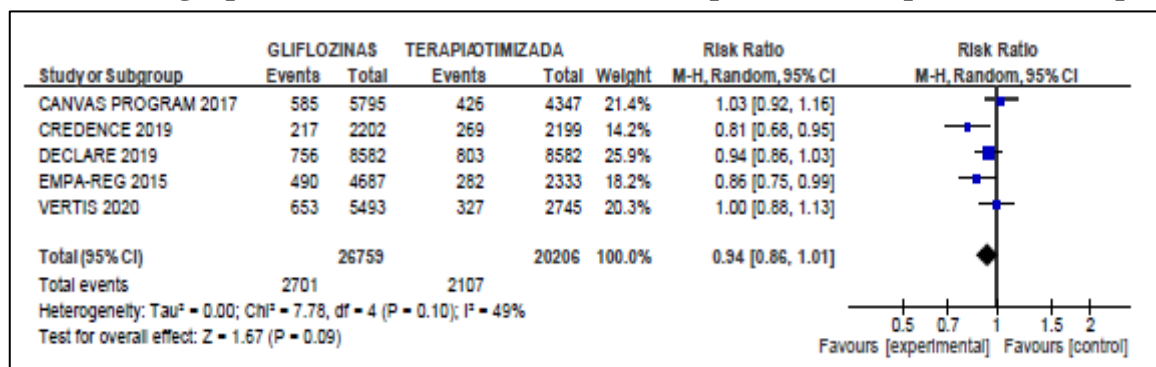
Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO DE ECAM

Os mesmos 5 ensaios clínicos, avaliaram também quantitativamente o risco associado a ECAM. Os resultados não apontaram redução significativa estatística quando comparado os

dois grupos, apesar de tendência discreta e não superior ao placebo na redução do risco relativo no grupo controle ($p=0,09$; I^2 49%). A meta-análise reportou que a heterogeneidade pode ser moderada no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 7 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução de ECAM entre grupos com uso da ISGLT2 versus terapia otimizada para diabetes tipo 2

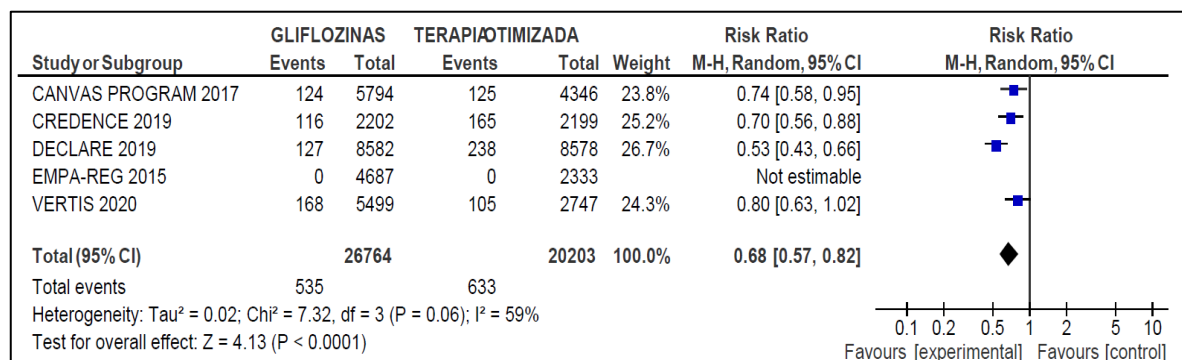


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DA PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os 4 ensaios clínicos (CANVAS, CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG E VERTIS), avaliaram também quantitativamente o risco associado a progressão de DRC no intervalo de tempo estudado. Os resultados apontaram redução significativa estatística quando comparado os dois grupos, com redução do RR do ISGLT2 ao placebo na ordem de 32% controle ($p<0,0001$; I^2 59%). A meta-análise concluiu que a heterogeneidade pode ser moderada a substancial no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 8 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução das internações por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 versus placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2

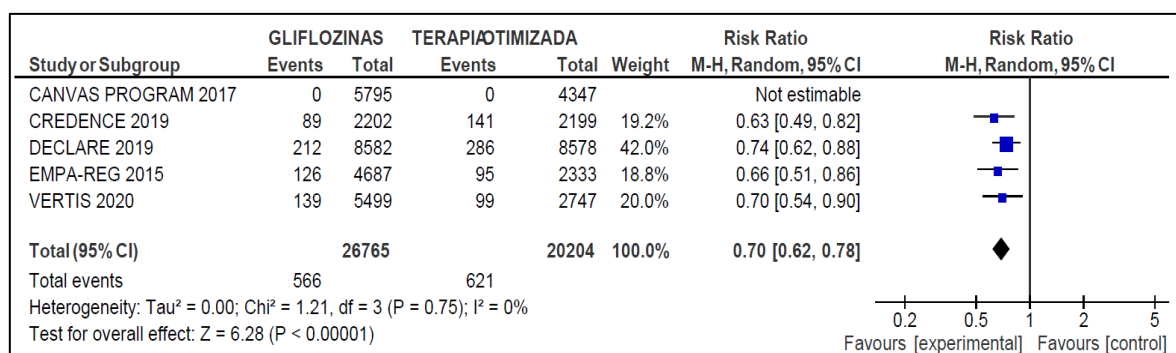


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DA INTERNAÇÃO POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Quatro ensaios clínicos (CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG E VERTIS), avaliaram também quantitativamente o risco associado à redução de internações por insuficiência cardíaca no intervalo de tempo estudado. Os resultados apontaram redução significância estatística quando comparado os dois grupos, com redução do RR do ISGLT2 ao placebo na ordem de 30% no grupo controle ($p < 0,0001$; I^2 0%). A meta-análise concluiu que a heterogeneidade pode ser não importante no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 9 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução das internações por insuficiência cardíaca entre grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2

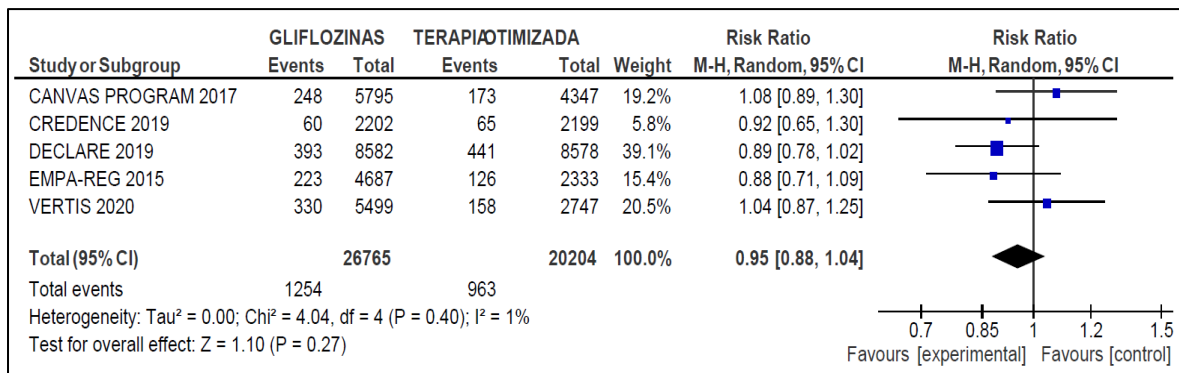


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DE EVENTOS DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO FATAL OU NÃO FATAL

5 dos 7 ensaios clínicos (CANVAS-PROGRAM, CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG E VERTIS), avaliaram também quantitativamente o risco associado a redução de infarto agudo do miocárdio. Os resultados não apontaram redução estatística significativa quando comparado os dois grupos, com tendência de neutralidade no grupo experimental *versus* placebo ($p = 0,27$; I^2 1%). A meta-análise reportou que a heterogeneidade pode ser não importante no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 10 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia na redução de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal entre grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.

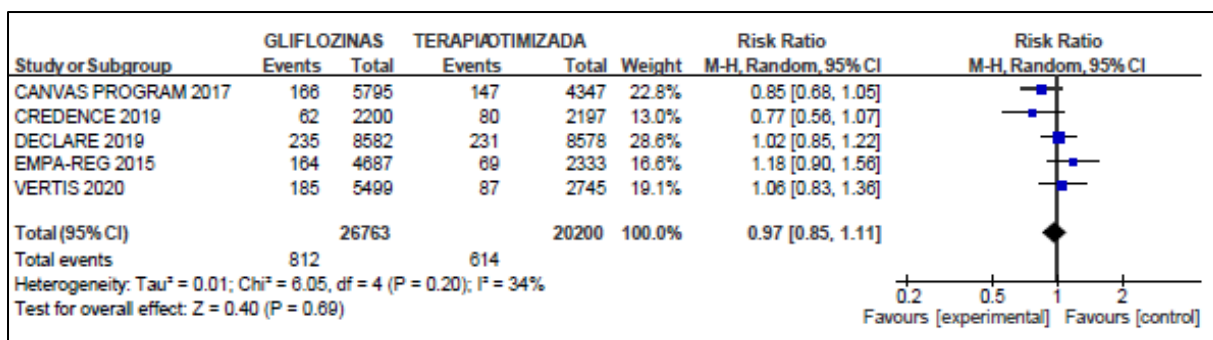


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DE EVENTOS DE AVC FATAL OU NÃO FATAL

Quatro entre os 7 ensaios clínicos (CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG E VERTIS), avaliaram também quantitativamente o risco associado a redução de AVC fatal e não fatal. O estudo CANVA-PROGRAM não divulgou o número de incluídos em cada um dos grupos analisados, portanto, apesar de número total, foi excluído. Os resultados não apontaram aumento com significância estatística entre os dois grupos, com tendência de neutralidade no grupo experimental *versus* placebo (p=0,42; I² 0%). A meta-análise reportou que a heterogeneidade pode ser não importante no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 11 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos de AVC FATAL e NÃO FATAL entre os grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2

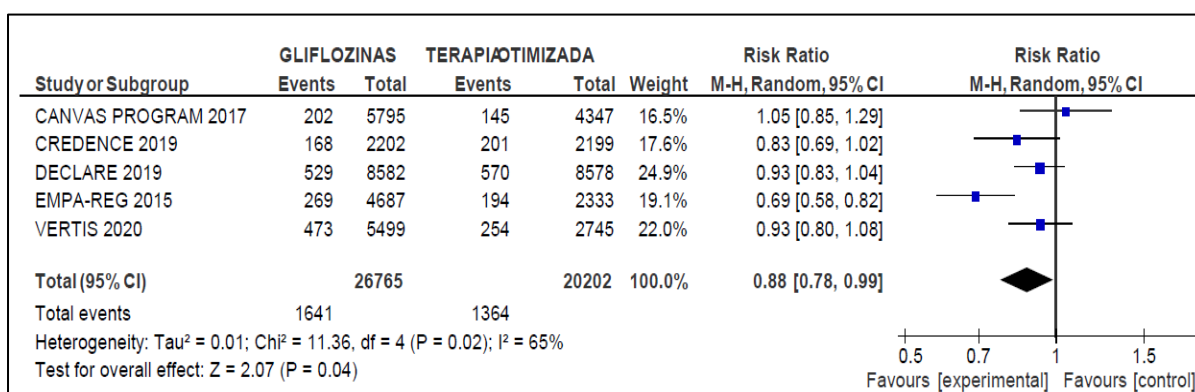


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

AVALIAÇÃO DA REDUÇÃO DE MORTE POR TODAS AS CAUSAS

Cinco dos 7 ensaios clínicos (CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG E VERTIS), avaliaram também quantitativamente o risco associado a redução de AVC fatal e não fatal. Os resultados apontaram uma redução significativa da mortalidade por todas as causas no grupo experimental, no limite do intervalo de confiança *versus* placebo (RR 0,88; IC (0,78-0,99; p=0,04; I² 65%). Na meta-análise a heterogeneidade pode significar heterogeneidade substancial, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 12 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos morte por todas entre os grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.



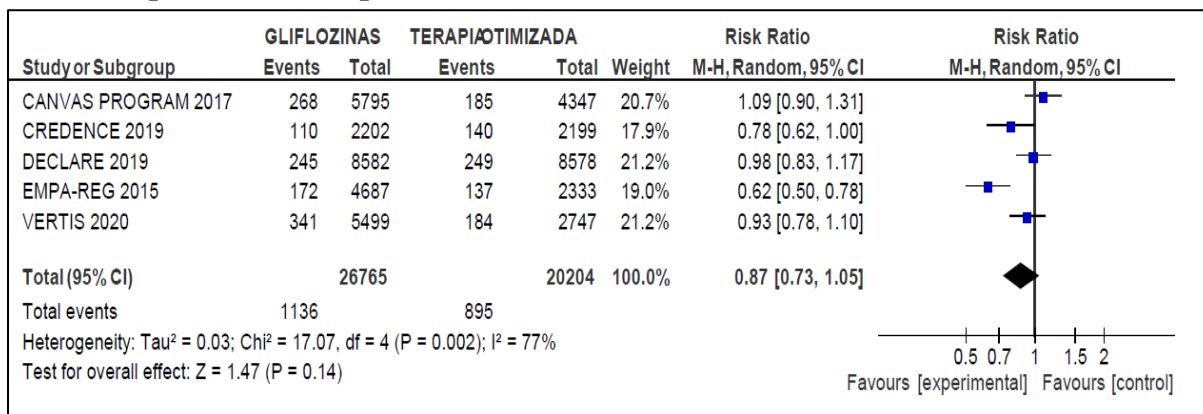
Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

MORTE POR CAUSAS CARDIOVASCULARES

Cinco estudos avaliaram também quantitativamente o risco associado a redução de morte cardiovascular. Os resultados apontaram uma redução não significativa da mortalidade por

todas as causas no grupo experimental *versus* placebo ($p=0,14$; I^2 77%). Na meta-análise a heterogeneidade pode representar heterogeneidade substancial, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 13 – Gráfico em floresta descritivo da meta-análise para eficácia nos eventos morte por causas cardiovasculares nos grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2.



Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

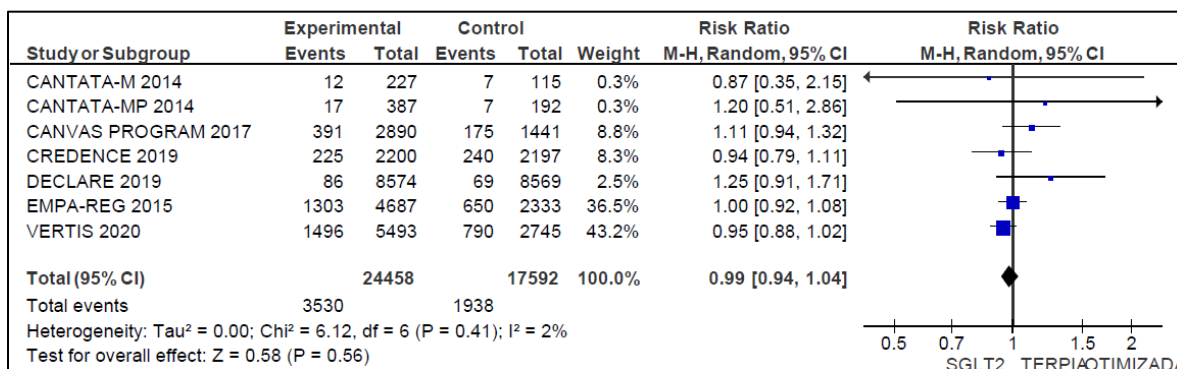
EFEITOS INDESEJÁVEIS

ANÁLISE DE RISCO DOS ISGLT2 E HIPOGLICEMIAS

Os resultados dos 7 ensaios clínicos randomizados avaliados na meta-análise (figura 14), considera-se que os dados apresentados foram homogêneos e avaliados de maneira quantitativamente sobre o risco de hipoglicemias. Os resultados apresentam tendência de neutralidade quando comparado os pacientes que usaram ISGLT2 *versus* terapia convencional otimizada para o diabetes otimizados ($p= 0,56$, $I^2 = 4\%$), com tendência à redução de 1% de hipoglicemias no grupo controle. A heterogeneidade foi analisada seguindo a interpretação do grupo Cochrane de Métodos estatísticos, com a seguinte descrição:

- 0 a 40%: heterogeneidade pode não ser importante
- 30 a 60%: heterogeneidade pode ser moderada
- 50 a 90%: pode representar heterogeneidade substancial
- 75 a 100%: considerável heterogeneidade

Figura 14 – Gráfico descritivo da meta-análise para risco de hipoglicemia entre grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2

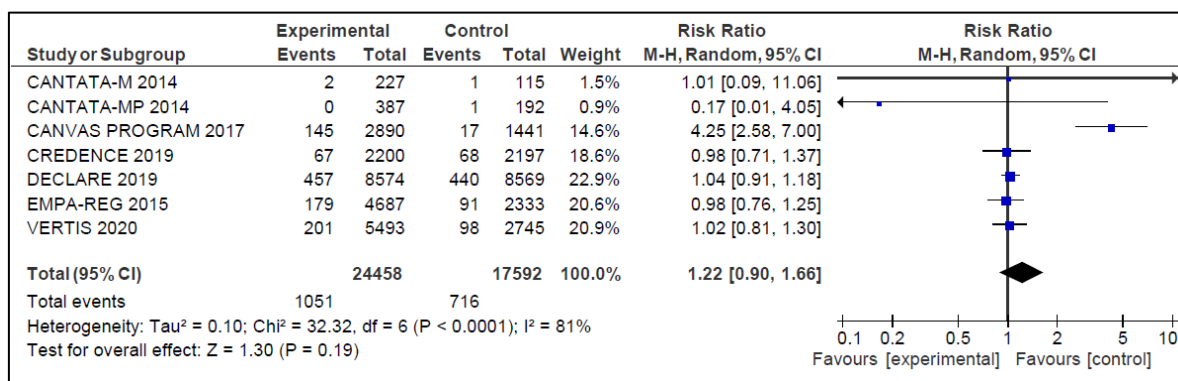


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO DOS ISGLT2 E FRATURAS

Os mesmos 7 ensaios clínicos, avaliaram também quantitativamente o risco de fraturas por diferentes sítios após introdução do uso dos ISGLT2. Os resultados não apontaram significância estatística para o aumento de fraturas no grupo de ISGLT2, mas com tendência de aumento no risco relativo de 22% neste grupo ($p=0,19$; $I^2=81\%$). A meta-análise reportou heterogeneidade importante no grupo amostral, sendo aplicado o modelo fixo.

Figura 15 - Gráfico em floresta demonstrando meta-análise para risco de fraturas entre grupos com uso da ISGLT2 *versus* placebo ou terapia otimizada para diabetes tipo 2

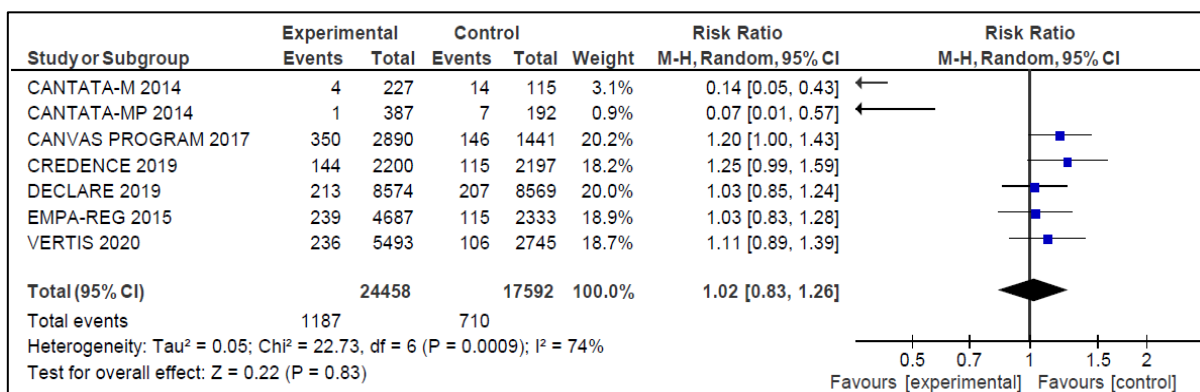


Fonte: Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO DE DEPLEÇÃO VOLÊMICA COM OU SEM HIPOTENSÃO

Na presente análise, não houve aumento da depleção volêmica com ou sem hipotensão no grupo controle *versus* placebo. Os resultados não apontaram significância estatística para o aumento desse efeito indesejável no grupo de ISGLT2, com tendência de neutralidade quando comparados os grupos ($p=0,83$; I^2 74%). A avaliação da heterogeneidade se deu por modelo fixo e pode ser considerada como substancial.

Figura 16 – Gráfico em floresta do risco de depleção volêmica no grupo ISGLT2 *versus* Terapia mínima otimizada

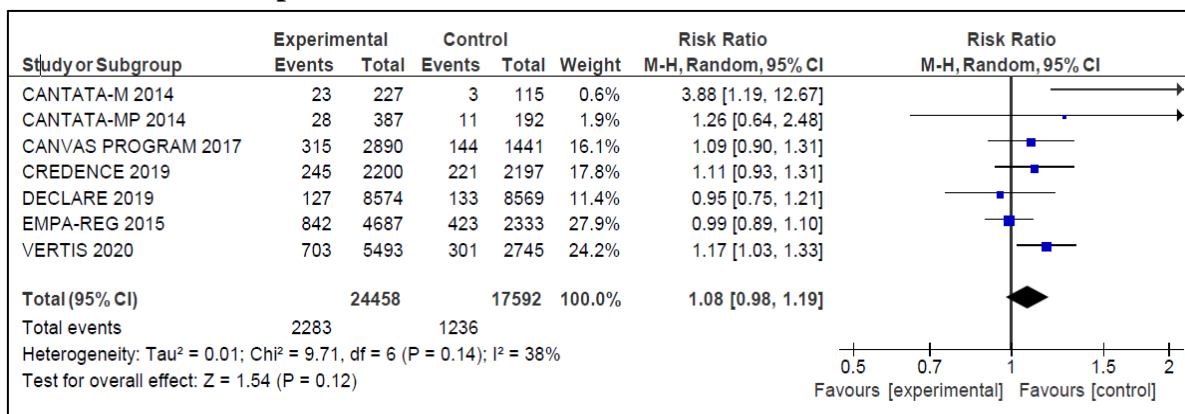


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO DE INFECÇÕES URINÁRIAS GRAVES – NÃO CONSIDERADA CISTITE

Quando avaliado o grupo controle *versus* placebo, não houve diferença no risco de infecções urinárias, excluída a cistite. Os resultados não apontaram significância estatística para o aumento desse efeito indesejável no grupo de ISGLT2, com tendência de neutralidade quando comparado os grupos ($p=0,12$; I^2 38%). A avaliação da heterogeneidade se deu por modelo fixo e pode ser considerada como pouco substancial.

Figura 17 – Gráfico em floresta do risco de infecções urinárias graves comparando ISGLT2 versus Terapia mínima otimizada

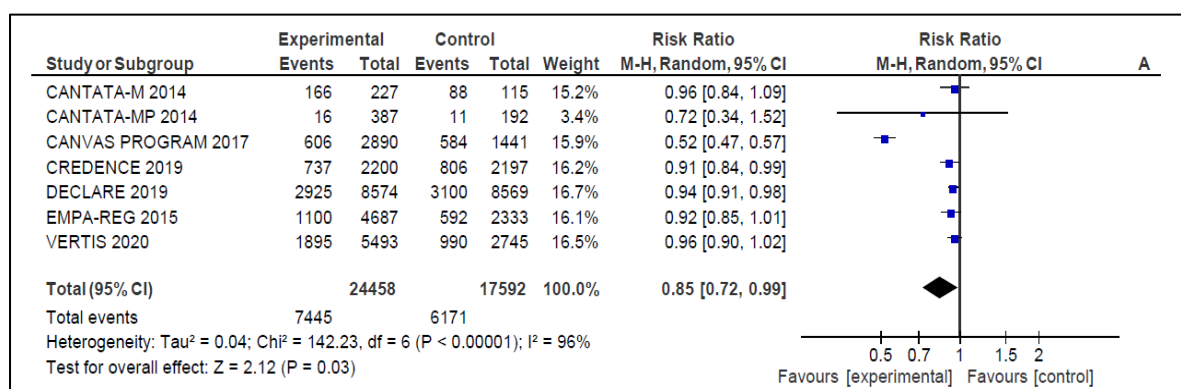


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO EVENTOS ADVERSOS GERAIS GRAVES – NÃO CONSIDERADO ÓBITO

No grupo que usou os medicamentos SGLT2, houve uma tendência discreta, mas significativa de redução dos eventos adversos gerais em relação ao placebo. A avaliação da heterogeneidade se deu por modelo fixo e pode ser considerada como de considerável heterogeneidade. O RR foi de 15% (p=0,03; I² 96%);

Figura 18 – Gráfico em floresta do risco de eventos adversos gerais graves comparando ISGLT2 versus Terapia mínima otimizada

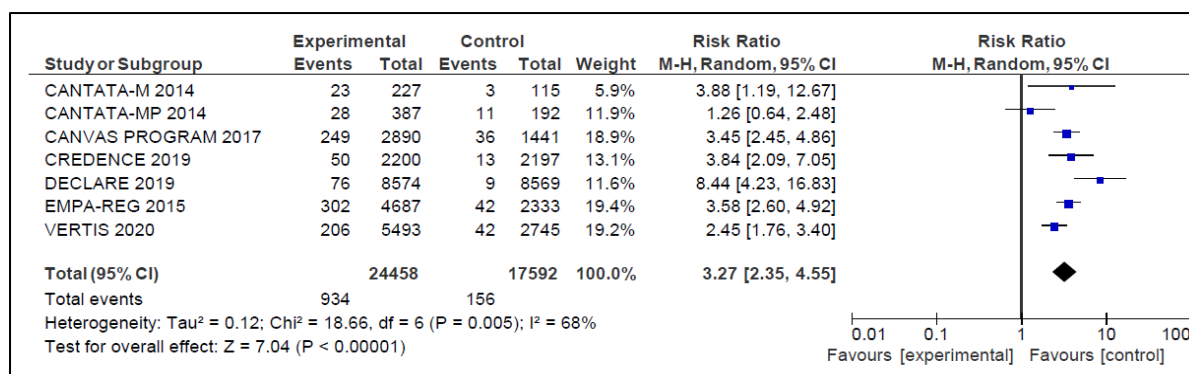


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO EVENTOS ADVERSOS DE INFECÇÕES MICÓTICAS GÊNITO-URINÁRIAS

Na meta-análise das infecções genito-urinárias, houve um aumento do RR em 327% quando comparado os que usam SGLT2 *versus* o placebo com significância estatística. A avaliação da heterogeneidade se deu por modelo fixo e pode ser considerada como substancial ($p < 0,00001$; I^2 68%);

Figura 19 – Gráfico em floresta do risco de eventos por infecções micóticas gêno-urinárias graves comparando ISGLT2 *versus* terapia mínima otimizada para o diabetes

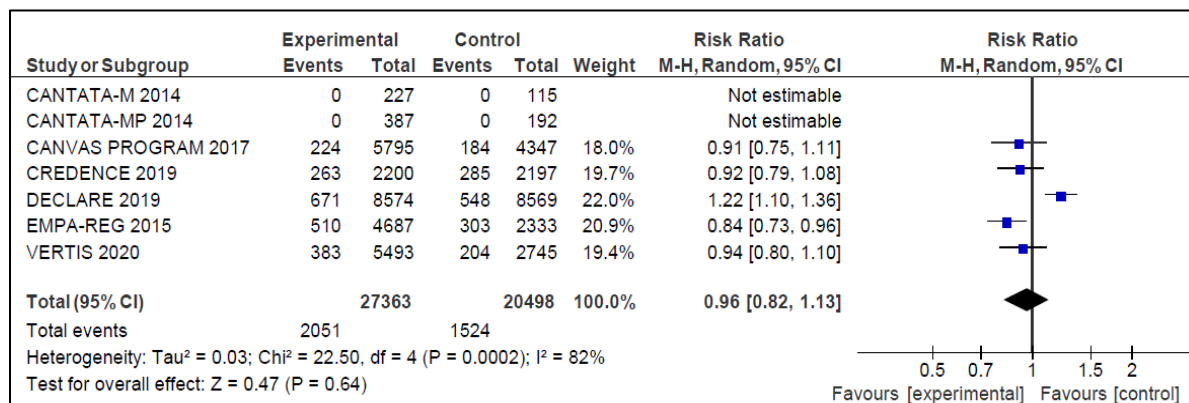


Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

ANÁLISE DE RISCO EVENTOS DE DESCONTINUAÇÃO NÃO SINALIZADO, EXCLUÍDO ÓBITO

Quanto a taxa de descontinuação, apenas 5 estudos apresentaram resultados e eles não demonstraram significância estatística entre a avaliação de descontinuidade controle *versus* placebo, com tendência de neutralidade. A avaliação da heterogeneidade se deu por modelo fixo e pode ser considerada como substancial ($p < 0,64$; I^2 82%).

Figura 20 – Gráfico em floresta do risco de eventos de descontinuação não sinalizados excluindo óbito entre ISGLT2 versus terapia mínima otimizada para o diabetes tipo 2



Fonte: Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista e colaboradores.

7 DISCUSSÃO

A redução de desfechos cardiovasculares é uma perspectiva importante a ser avaliada em todos os novos medicamentos que sejam desenvolvidos para o tratamento do diabetes. A presente análise avaliou 8 desfechos primários e oito dos principais efeitos adversos ou indesejáveis reportados pelos ECR. Avaliamos após todas as etapas descritas anteriormente em sete ECR (BATHIA, 2014; STENLÖF, 2014; ZINMAN, 2015; NEAL, 2017; WIVIOTT, 2019; PERKOVIC, 2019 e CANNON, 2020).

Através da estratégia metodológica descrita foram encontrados dados incompletos em desfechos primários e secundários e efeitos adversos nos estudos de Bathia *et al* (2014), Stenlöf *et al* (2014), Zinman *et al* (2015) e Neal *et al* (2017). Não foi possível o julgamento preciso se os dados incompletos nos estudos foram por perdas de seguimento ou “missings” de determinados desfechos. No grupo amostral da nossa pesquisa 75,14% dos pacientes eram de etnia branca e 63,11% eram do sexo masculino, o que talvez represente o perfil populacional da maior parte dos países nos quais os estudos foram realizados (Tabela 4). O desenvolvimento de outros estudos com perfis populacionais diversos podem responder a essas lacunas citadas.

Sessenta e seis por cento dos pacientes dos ECR apresentavam doença cardiovascular já estabelecida, o que pode representar um perfil de pacientes em que a otimização terapêutica, seja qual for, reduza o número de desfechos. A média de HbA1c foi de 8,12% e o tempo médio de diagnóstico do diabetes foi de 11,05 anos. A classe terapêutica das gliflozinas resultou em modesta redução dos níveis de HbA1c de 0,46% e modesta redução da pressão arterial sistólica

e diastólica em respectivamente 3,55 e 2,75 mmHg; assim, os ISGLT2 não devem ser preconizados como diuréticos indicados para controle adicional de níveis pressóricos. É importante destacar, que os ensaios clínicos aqui selecionados, não eram estudos que em seus métodos tinham como objetivo a avaliação da redução de hemoglobina glicada.

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA

Na avaliação do relato de desfechos positivos, 100% dos estudos apresentaram desfechos seletivos. Uma alternativa para a respostas às lacunas de conhecimento da presente meta-análise é o desenvolvimento de estudos de vida real ou de efetividade. Por meio das ferramentas ROB 2.0 e GRADE-PRO, ficou evidenciado que os estudos apresentaram alto risco de viés. No entanto, para os dados de redução das hospitalizações por ICC e da progressão de doença renal crônica a classe dos ISGLT2 teve eficácia de alto grau de evidência.

Foi encontrada uma redução do RR de mortes cardiovasculares e de insuficiência cardíaca como desfecho combinado da ordem de 29% com significância estatística e considerável heterogeneidade (RR 0,71; IC 95%; 0,58 – 0,86; $p=0,0005$; I^2 82%). A meta-análise de Cardoso et al (2021) avaliou o efeito dos ISGLT2 em pessoas com diabetes e sem diabetes com uma redução significativa de 25% ($p<0,000001$) em mortes cardiovasculares e ICC. Houve dificuldade no acesso aos dados brutos totais desse desfecho no estudo de Neal et al (2017), mesmo através de contatos pessoais por meio eletrônico com os autores, o que pode representar um viés de publicação que aumentou o poder estatístico dos resultados por eles publicados. A avaliação da taxa descrita pelo termo “pessoa-ano” /” paciente-ano” é um instrumento que avalia a média do tempo de seguimento e ou a mediana e isso pode resultar em variações nos resultados dos estudos com frequência. Além disso, o uso dessa taxa pode representar um período de observação do estudo que não corresponde ao período declarado por meio do instrumento estatístico representado por tal. Assim sendo, como referenciado por Brian et al (2013) “*A chave na avaliação crítica é capturar a discrepância entre o período de observação e o período de conclusão e não deixar que o uso de 'pacientes-anos' traduza mal o seu resultado e represente uma extrapolação inadequada.*” (Comunicação pessoal 9/3/13 com Brian S. Alper, MD, MSPH, FAAFP, Editor-Chefe, DynaMed, Diretor Médico, EBSCO Information Services).

Constatou-se a redução de internações por ICC de maneira significativa e com alto grau de evidência. Houve uma redução de 30% nas internações (RR 0,70; IC 0,62-0,78; $p <0,00001$; I^2

de 0%). Salah et al (2022), em seu estudo, publicou uma redução de re-hospitalização por ICC de 52% com significância estatística. O ECR *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR) trouxe dados positivos mesmo em pacientes sem diabetes (ANKER ;2021). Estudos in vitro, de modelos animais e revisões como de Pabel *et al* (2021) e Brauwnald et al (2022) sugerem que essa classe medicamentosa tem efeito sobre os cardiomiócitos que expressam receptores SGLT2. A impressão é de que isso possa ser uma das justificativas plausíveis aos benefícios anteriormente citados.

Não encontramos redução significativa no risco de mortalidade cardiovascular (RR 0,87 IC 95% 0,73-1,05; p=0,14) quando excluídas as internações por insuficiência cardíaca.

Em nossa análise houve redução da progressão de desfechos renais, apesar do estudo de Zinmann et al (2015) não ter apresentado dados conclusivos sobre isso. A redução da progressão de doença renal foi de 32% com significância estatística ($p < 0,0001$); houve similaridade entre esses dados com estudos de vida real, como Heerspink et al (2020) reportaram em sua coorte a redução do desfecho renal combinado em 49% (IC 95% 0,35-0,67; $p < 0,0001$). A meta-análise de Li et al (2022) avaliou exclusivamente desfechos renais dos ISGLT2 e Sotagliflozina em pessoas com diabetes e sem diabetes, com redução significativa para esse desfecho (RR 0,70; IC 95% 0,58–0,83], $p < 0,0001$; $I^2 = 0,00\%$) além da melhora da doença renal microalbuminúrica.

Apesar dos desfechos cardiovasculares e renais representarem importante objetivo no tratamento da pessoa com diabetes, o fato do diagnóstico do DM2 em si já estar associado ao aumento da mortalidade por todas as causas pode ser justificado pela dislipidemia aterogênica e pelo efeito negativo da hiperglicemia em órgãos alvo (FERREIRA, 2019).

Em 2022 uma coorte retrospectiva de Taiwan apresentou a análise de 53.264 pacientes em uso de ISGLT2 *versus* IDPP4 (CHUNG; 2022). Nesse estudo, a taxa de mortalidade por todas as causas em usuários de ISGLT2 *versus* IDPP4 foi de 8,67 e 12,41 por 1000 pessoas-ano, respectivamente. Silveri et al (2020) avaliou 21 ECR, em pessoas com e sem DM2, neste houve uma redução da mortalidade por todas as causas de 14% (IC 95%, 0,81; 0,91; $p < 0,00001$). A atual revisão sistemática apresenta uma redução do desfecho em 12% com significância estatística ($p=0,04$). Nossos dados se aproximam muito de outra meta-análise em que Zhao *et al*, (2021) incluiu Sotagliflozina e excluiu Ertugliflozina e demonstraram RR 0,86 (IC 95%, 0,85-0,98; I^2 0%) podendo se justificar essa redução em detrimento ao melhor

controle glicêmico, com redução de HBA1C em 0,49%, além dos pacientes selecionados nos estudos receberem terapia otimizada tanto em controle pressórico, quanto em controle dos níveis de colesterol.

Não fica claro, no entanto, se nos ECR selecionados o peso dos desfechos associados à ICC tenha magnitude suficiente para determinar essa redução do RR; assim sendo, novos ensaios clínicos com esse objetivo e estudos de coorte podem responder a esse questionamento.

O mau controle glicêmico, o tempo de diagnóstico do diabetes e a idade precoce do diagnóstico do diabetes são fatores de risco isolados que aumentam os eventos vasculares maiores como fatais e não fatais de IAM e AVC (ADA, 2022). No nosso estudo, não ficou evidente o benefício nesses desfechos em pessoas que vivem com DM2. A meta-análise de Tsai *et al* (2021) que avaliou apenas os desfechos de AVC e seus subtipos, também não encontrou benefício adicional dos ISGLT2. (RR 0,955 IC 0,799-1,135; p- 0,585). D'Andrea *et al* (2023) avaliou os pacientes que introduziram o medicamento entre 2013 e 2022 e não encontrou redução significativa da probabilidade de AVC (OR 0,86; 95% IC, 0,65-1,08). Desse modo, há necessidade de manter a estratégia múltipla no tratamento do DM2 a fim de reduzir IAM e AVC.

No ECR de Neal *et al* (2017) não foi possível encontrar as informações sobre os números absolutos desses eventos e avaliados de maneira indireta por outras publicações. O estudo CREDENCE (PERKOVIC, 2019) teve sua análise quanto a esses dados avaliados a partir dos números registrados no *Clinical Trial*. No caso desse estudo, deve-se destacar que diante dos seus resultados positivos na redução de ECAM o mesmo foi interrompido precocemente e, então, os dados aqui apresentados podem representar efeitos menores do que os esperados em análises de vida real.

Diante desses resultados, há destaque importante na eficácia do uso desses medicamentos para a redução de internações por insuficiência cardíaca e desfecho renal combinado. Mas, houve, viés de seleção em todos os estudos aqui avaliados. Destaca-se também que o tempo insuficiente decorrido desde a introdução desses medicamentos na prática terapêutica e os poucos estudos de efetividade disponíveis mantem lacunas de eficácia sobre as questões levantadas pela presente meta-análise.

AVALIAÇÃO DE EFEITOS INDESEJÁVEIS E SEGURANÇA

Os efeitos adversos são pouco expostos na maioria dos estudos; isto representa um viés de publicação. A análise dos efeitos indesejáveis, contudo e de modo geral, frequentemente representa um viés de publicação; os artigos das publicações dos ISGLT2 em pessoas com diabetes informam de maneira insuficiente sobre eles.

O efeito glicosúrico dessa classe de medicamentos sugere risco potencial de hipoglicemia. A hipoglicemia talvez seja o maior fator limitante na obtenção de um excelente controle glicêmico. Dados de diversos Ensaio Clínicos Randomizados sobre diferentes classes medicamentosas para o controle do diabetes indicam que o controle glicêmico intensivo aumenta o risco de hipoglicemia grave em 1,5 a 3 vezes (LIPSKA, 2013). Nesses pacientes, a ocorrência de hipoglicemia esteve associada a um aumento da mortalidade, maior risco de demência, disfunção cognitiva, queda incluindo aumento de fraturas, eventos cardiovasculares e pior qualidade de vida.

Quanto à ocorrência de hipoglicemia em pessoas que vivem com DM2 que usam ISGLT2, nossa análise constata efeito nulo e sem significância estatística na associação dos ISGLT2 com outros AHO ($p=0,56$). A coorte de Horri *et al* (2020) avaliou mais de 170.000 pacientes em uso do ISGLT2 e as hospitalizações por hipoglicemia. De modo geral, não houve aumento do risco de internações. No entanto, quando realizada a avaliação de subgrupo, pacientes que usavam ISGLT2 e insulina concomitantemente tiveram aumento da necessidade de internações 3,26 vezes maior (OR 3,26; 95%; IC 2,43-4,38) Zhao *et al* (2022); publicaram por meio dos seus dados, um aumento do risco também associado à idade e às comorbidades. Analisadas essas coortes, depreende-se que os riscos de hipoglicemia quando associados os ISGTL2 e outros medicamentos hipoglicemiantes foram maiores do que os reportados pelos ECR, especialmente, em grupos de pessoas como idosos frágeis e aqueles que fazem uso de insulina. Não está bem estabelecido esse risco em pessoas com TFG < 20 ml/kg/m², pois eles não foram elegíveis em inclusão pelos critérios de estudos clínicos de fase 3. Assim sendo, se fazem necessários mais estudos que comprovem a segurança efetiva desses medicamentos nos grupos com maior risco de hipoglicemia a despeito dos seus possíveis benefícios.

A preocupação com a ocorrência de fraturas é um tema relevante desde a divulgação dos dados da canagliflozina por Neal *et al* (2017). Na coorte retrospectiva de Cowan *et al* (2022), que comparou ISGLT2 *versus* IDPP4, através de riscos proporcionais de COX, não foi constatada

diferença entre os dois grupos; respectivamente 0,95 (IC de 95%, 0,79-1,13) e 0,88 (IC de 95%, 0,88 -1,00). Outra análise com 137 667 indivíduos com diabetes do tipo 2 com ≥ 65 anos, sem fratura prévia, também não apresentou diferença nos novos usuários de ISGLT2 *versus* IDPP4 ou análogos do GLP1 (ZHUO, 202). Nós não encontramos significância estatística no aumento do risco de fratura, apesar de ser possível perceber a tendência de aumento 1,22 (p-0,19). Na meta-análise de Ruanpeng et al (2017) que avaliou as intervenções e seus resultados, em 8286 pessoas com DM2 em ECR fase 2 e 3, o risco de fratura foi 33% menor (RR 0,67; IC 95%, 0.42-1.07). A segunda meta-análise com 27 ECR não demonstrou significância estatística no aumento do risco de fraturas (RR 1,02 IC 95% 0,81- 1,28) (LI, 2019). Nossos dados diferem dos estudos citados, possivelmente pela exclusão de ensaios clínicos fase 2 e outros que não foram duplo-cegos.

O estudo CANVAS-PROGRAM relatou aumento significativo das fraturas para o qual a justificativa apresentada foi de que essas eram em sua maioria de extremidades, pelo que não são consideradas fraturas de fragilidade. Outra justificativa para a maior taxa de fraturas é o fato de os indivíduos selecionados para o estudo apresentarem doença renal avançada e algum nível de doença arterial periférica, no entanto, o percentual de pessoas com doença arterial periférica e o grau de doença não foram reportados. Além disso, os dados totais dos dois ECR que correspondem ao CANVAS-PROGRAM não foram apresentados em sua integralidade, ou seja, não encontramos nos apêndices dos estudos, tampouco na análise dos resultados via *Clinical Trial* os números totais de fraturas. Portanto, nesse aspecto, foi possível fazer análise apenas de parte do grupo estudado no CANVAS PROGRAM. A divulgação dos resultados nos artigos em “pessoas-ano” também representa um viés de publicação.

Houve dificuldade na coleta de dados, armazenamento e análise sobre quem eram os pacientes que apresentavam hipotensão. Alguns estudos, definiram hipotensão e depleção volêmica como o mesmo desfecho. Assim, nossa análise pode não refletir com fidelidade se depleção volêmica resultava ou não em hipotensão. Não encontramos aumento do risco de hipotensão e não houve diferença significativa entre os grupos (p-0,83). Nossos dados foram semelhantes aos da meta-análise de Rong *et al*, (2020) que não demonstraram aumento desse risco (RR 1,17; IC 95%: 0,65–2,09). No entanto, Rong *et al* (2020) relataram o aumento da hipotensão em pessoas com menos de 60 anos de idade e naqueles que tinham média de pressão arterial $\leq 130 \times 90$ mmHg antes do início do tratamento. Os mesmos autores em 2022 (RONG, 2022) reportaram o aumento do risco de hipovolemia (RR 1,12 IC 95%: 1,02–1,22), em pessoas com

TFG <60 mL/min/1,73 m². A maior parte dos estudos não incluiu aqueles com TFG < 20ml/min/1,73m² ou PAS <100.

A possibilidade de hipotensão ortostática parece ser um fator a ser considerado em pessoas com idade avançada, tempo de diabetes prolongado e de acordo com a pressão arterial ao início do tratamento, bem como na presença das complicações da doença.

Houve expressivo aumento das infecções micóticas gênero-urinárias em 327% (p-<0,00001). Diante da magnitude desse evento adverso, é recomendado que se estratifiquem as pessoas com risco aumentado para infecções micóticas; os dados sobre a ordem de grandeza e a gravidade de infecções micóticas estão pouco disponíveis no material bibliográfico pesquisado.

Houve dificuldades de acesso aos dados completos sobre ITU não complicadas, bem como houve critérios diferentes entre os estudos sobre o conceito de ITU. Por isso, a avaliação adequada do real risco associado será definida com dados de estudos de vida real. Houve tendência de aumento do risco de infecções urinárias graves, porém sem significância estatística (p=0,12). Um estudo observacional com 853 pacientes internados por ITU, reportou aumento da incidência de 3,7 vezes nos usuários de ISGLT2 *versus* terapia convencional de 2019-2021. (p < 0.001) e maior em mulheres (OR 1.75; p=0.031) (Uitrakul, 2022). No entanto, esses dados são discordantes da coorte de Dave et al (2019) com mais de 700.000 pacientes que não associaram a um risco aumentado de ITU ambulatoriais (OR 0,98; IC 95%, 0,68–1,41). Assim, entendemos que em pessoas com baixo risco de ITU os ISGLT2 parecem ser seguros.

Quanto às taxas de descontinuação observadas nesta meta-análise, configura-se lacuna importante, uma vez não explicitados claramente os seus motivos. As tentativas de esclarecer estes motivos através do contato direto por via eletrônica com os autores dos estudos que envolveram Canagliflozina resultaram infrutíferas. Portanto, nossos dados correspondem em sua integralidade ao que está disponível na literatura científica aberta, o que pode representar, como demonstrado no formulário GRADE, um viés de publicação.

É importante destacar que todos os ensaios clínicos aqui apresentados, representam estudos de medicamentos com financiamento e direcionamento de condução definidos a partir de apoio de instituições e laboratórios farmacêuticos que, até então, apresentam ou apresentaram exclusividade sobre a patente das moléculas de cada um dos fármacos.

Nossa interpretação adicional é de que o termo mais apropriado para o grupo comparador não seria placebo, haja vista que, segundo a American Cancer Society 2015 *“placebo é uma substância ou outro tipo de tratamento que se parece com um tratamento usual ou um medicamento, mas que não o é. É na realidade algo apenas parecido com um tratamento ou uma substância. Isto significa que não é um medicamento. Quem recebe um placebo não sabe o que é. Às vezes um placebo é uma pílula de açúcar, outras vezes uma injeção ou uma solução ou até um procedimento. Um placebo é destinado a parecer um medicamento verdadeiro, mas não afeta a doença”*. Assim, esse trabalho entende que o melhor conceito a ser utilizado no perfil de novos medicamentos para o diabetes seja terapia medicamentosa mínima otimizada.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo teve como principais limitações as diferenças nas elegibilidades das pessoas com DM2 selecionadas, às diferenças no tempo de duração dos ECR e ao fato de que a maioria dos pacientes selecionados já estava acometida de doença cardiovascular bem estabelecida, sem especificação do grau dessa complicação e do tempo desde o evento. Logo, os efeitos dessa classe de medicamentos na prevenção primária devem ser mais bem estudados.

Quanto aos desfechos cardiovasculares foram notáveis as diferenças nos resultados de DRD e de internação por ICC em relação aos outros desfechos, com necessidade de estratificação e subanálises de grupo para identificar aqueles que obtiveram maior benefício com essa classe.

Nossa análise não contou com RCT fase 1 e fase 2, que avaliam segurança, o que apesar de serem grupos amostrais menores, representam limitações a nossa análise. Além disso, os estudos aqui selecionados não foram desenhados para a redução dos níveis de HbA1c, o que pode representar uma redução percentual dos seus níveis menores do que avaliado na prática clínica.

A grande quantidade de dados primários incompletos e não acessíveis pode não permitir análises 100% verdadeiras, situação reversível caso a recuperação integral dos dados fosse disponibilizada pelos autores.

Esta meta-análise não contou com estudos de vida real ou de efetividade, o que em um segundo momento, pode representar novo modelo de estudo que aumente o poder das conclusões

apresentadas. As lacunas assumidas da nossa revisão sistemática poderão ser eventualmente preenchidas ao longo do tempo na medida em que os estudos de vida real e ensaios clínicos em subpopulações específicas venham a ser publicados.

9 CONCLUSÃO

Nosso estudo, avaliou 7 ECR fase 3, conduzidos e registrados. Desse modo, o tratamento com os ISGLT2 em pessoas com DM2 reduziu as taxas de internação hospitalar por insuficiência cardíaca e o ritmo de progressão da doença renal ou do desfecho renal combinado.

Esses medicamentos não reduziram o desfecho maior combinado (ECAM). Seus efeitos sobre a redução média de hemoglobina glicada foram modestos ou pequenos. Os efeitos dessa classe de medicamento sobre controle glicêmico foram insuficientes para atingir os objetivos preconizados, tendo se em conta, que o bom controle glicêmico é uma exigência reconhecida.

A maioria dos grupos estudados incluídos nesse estudo são caucasianos. Por consequência os dados apresentados demonstram resultados efetivos ao grupo apresentado, sendo oportuno estudos em populações não caucasianas

Houve significativo aumento do risco de infecções gênito-urinárias, especialmente, micótica. Desse modo, deve-se estar atento à prescrição de medicamentos dessa classe a pessoas do sexo feminino, pessoas frágeis e com risco de fraturas e àqueles(as) com diabetes de longa evolução e àqueles(as) com risco aumentado de infecções urinárias, pelo que é impositivo o estabelecimento de critérios para introdução de acordo com os riscos e a prioridade.

Os dados aqui apresentados representam o que há de disponível na literatura científica. No entanto, novos estudos devem ser conduzidos para avaliar a segurança e a efetividade desses medicamentos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Ehtasham et al. Type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 400, n. 10365, p. 1803-1820, 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01655-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01655-5/fulltext). Acesso em: 31 jan 2023.

ANKER, Stefan D. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. **New England Journal of medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451-1461, 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>. Acesso em: 25 ago 2023.

AROMATARIS, Edoardo; PEARSON, Alan. The systematic review: an overview. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 114, n. 3, p. 53-58, 2014. Disponível em: https://journals.lww.com/ajnonline/fulltext/2014/03000/the_systematic_review__an_overview.28.aspx. Acesso em: 15 ago 2023.

AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **European Heart Journal**, v. 34, n. 39, p. 3035-3087, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/39/3035/503593?login=false>. Acesso em: 25 ago 2023.

BARBOSA, Fabiano Timbó et al. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, p. 299-306, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/GhGJS6XPLX8NyZpTDhLMgnF/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 25 ago 2023.

BEDDHU, Srinivasan et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomized controlled trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 7, p. 555-563, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071316/>. Acesso em: 27 ago 2023.

BIKBOV, Boris et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395,

n. 10225, p. 709-733, 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(20\)30045-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(20)30045-3). Acesso em: 01 set 2023.

BÖHM, Michael et al. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 13, p. 1337-1348, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721057879?via%3Dihub>. Acesso em: 01 set 2023.

BORGES JR, F. A. et al. Empagliflozin inhibits NHE3 activity in the proximal tubule of normotensive and hypertensive rats. **The FASEB Journal**, v. 32, p. 1b355-1b355, 2018. Disponível em: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.1b355. Acesso em: 15 jul 2023.

BRAUNWALD, E. SGLT2 Inhibitors: The Statins of the 21st Century. **Eur. Heart J.** 2022, 43, 1029–1030. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/11/1029/6422587>. Acesso em: 25 jan 2023.

BRAUNWALD, E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. **New England Journal of medicine**, v. 386, n. 21, p. 2024-2034, 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2115011>. Acesso em: 25 jan 2023.

CANNON, Christopher P. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. **New England Journal of medicine**, v. 383, n. 15, p. 1425-1435, 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004967?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 01 set 2023.

CARDOSO, Rhanderson et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **E Clinical Medicine**, v. 36, 2021. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-5370\(21\)00213-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589-5370(21)00213-3). Acesso em: 01 set 2023.

CHUNG, Mu-Chi et al. Association of sodium-glucose transport protein 2 inhibitor use for type 2 diabetes and incidence of gout in Taiwan. **JAMA network open**, v. 4, n. 11, p. e2135353-e2135353, 2021. Disponível em:

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786352>. Acesso em: 02 set 2023.

Comunicação pessoal 9/3/13 com Brian S. Alper, MD, MSPH, FAAFP, Editor-Chefe, DynaMed, Diretor Médico, EBSCO Information Services.

COWAN, Andrea et al. Fracture risk of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 17, n. 6, p. 835, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2022/06000/fracture_risk_of_sodium_glucose_cotransporter_2.13.aspx. Acesso em: 02 set 2023.

D'ANDREA, Elvira et al. Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA1c Levels. **JAMA Internal Medicine**, v. 183, n. 3, p. 242-254, 2023. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2800884>. Acesso em: 28 ago 2023.

DAVE, Chintan V. et al. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections. **Annals of internal medicine**, v. 171, n. 12, p. 944-945, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9717627/>. Acesso em: 01 set 2023.

DEFRONZO, Ralph A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661582/>. Acesso em: 01 set 2023.

DONABEDIAN et al. Uma Introdução à Garantia da Qualidade em Cuidados de Saúde. **Oxford University Press**, v. 1, n.0. p.240, 2003. Disponível em: <https://neuron.mefst.hr/docs/CMJ/issues/2003/44/5/29_BookRev.pdf>. Acesso em: 12 agosto. 2023.

EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of medicine**, v. 388, n. 2, p. 117-127, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7614055/>. Acesso em: 01 set 2023.

FANG, Michael et al. Trends in diabetes treatment and control in US adults, 1999–2018. **New England Journal of medicine**, v. 384, n. 23, p. 2219-2228, 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa2032271>. Acesso em: 15 maio 2023.

FERREIRA, Humberto. **Dislipidemia aterogênica no diabetes melito tipo 2**. DIABETES MELITO. Rio de Janeiro: Siqueira, 2019. p. 216-230;

FLETCHER RH, Fletcher SW. **Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais**. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Tratamento; p.155-69.

FONSECA-CORREA, Jorge I.; CORREA-ROTTER, Ricardo. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: a review. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 777861, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8720766/>. Acesso em: 03 set 2023.

GELLER, Andrew I. et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. **JAMA internal medicine**, v. 174, n. 5, p. 678-686, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8720766/>. Acesso em: 03 set 2023.

GONZÁLEZ-JUANATEY, Carlos et al. Major Adverse Cardiovascular Events in Coronary Type 2 Diabetic Patients: Identification of Associated Factors Using Electronic Health Records and Natural Language Processing. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, p. 6004, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9605132/>. Acesso em: 02 set 2023.

GRADE STUDY RESEARCH GROUP. Glycemia reduction in type 2 diabetes—microvascular and cardiovascular outcomes. **New England Journal of medicine**, v. 387, n. 12, p. 1075-1088, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9832916/>. Acesso em: 03 set 2023.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 1, p. 27-35, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862149/>. Acesso em: 06 set 2023.

HIGGINS, Julian PT et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. p. 205-228, 2019. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>. Acesso em: 10 dez 2022.

HOLSTEIN, Andreas et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997–2000 and 2007–2010: a German longitudinal population-based study. **Diabetes Care**, v.

35, n. 5, p. 972-975, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329832/>. Acesso em: 01 set 2023.

HORII, Takeshi et al. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 2, p. e 001856, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246930/>. Acesso em: 03 set 2023.

HULLEY, Stephen et al. **Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach**. 2. ed. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 352 p. ISBN 9780781722186

JIANG, Kai et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. **Protein & cell**, v. 13, n. 5, p. 336-359, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417139/>. Acesso em: 01 set 2023.

LI, Ning et al. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 728089, 2021. Disponível em: Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Acesso em: 31 ago 2023.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. W-65-W-94, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707010/>. Acesso em: 18 nov 2023.

LIPSKA, Kasia J. et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 11, p. 3535-3542, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816866/>. Acesso em: 03 set 2023.

MARILLY, Elisa et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. **Diabetologia**, v. 65, n. 12, p. 2000-2010, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05773-8>. Acesso em: 29 ago 2023.

MCALLISTER, David A. et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. **Circulation**, v. 138, n. 24, p. 2774-2786, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950404/>. Acesso em: 26 ago 2023.

MCGUINNESS, Luke A.; HIGGINS, Julian PT. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, v. 12, n. 1, p. 55-61, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1411>. Acesso em: 01 nov 2023.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/>. Acesso em: 05 nov 2022.

NASSIF, Michael; KOSIBOROD, Mikhail. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 5, p. 282-291, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368701/>. Acesso em: 03 jul 2023.

NEAL, Bruce et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 05 jun 2023.

NIJENHUIS, Tom et al. Acid-base status determines the renal expression of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 3, p. 617-626, 2006. Disponível em: https://core.ac.uk/reader/16136069?utm_source=linkout. Acesso em: 10 abr 2023.

NISSEN, Steven E.; WOLSKI, Kathy. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. **New England Journal of medicine**, v. 356, n. 24, p. 2457-2471, 2007. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa072761>. Acesso em: 10 abr 2023.

NODARI, Savina; FIORETTI, Francesco; BARILLA, Francesco. Redefining diabetes mellitus treatments according to different mechanisms beyond hypoglycaemic effect. **Heart Failure Reviews**, v. 28, n. 3, p. 607-625, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8821791/>. Acesso em: 16 ago 2023.

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, p. 1-10, 2016. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/311443509_Rayyan-](https://www.researchgate.net/publication/311443509_Rayyan-a_web_and_mobile_app_for_systematic_reviews)

[a_web_and_mobile_app_for_systematic_reviews](#). Acesso em: 27 ago 2023.

PABEL, Steffen et al. SGLT2 inhibitors and their mode of action in heart failure—has the mystery been unravelled? **Current heart failure reports**, p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8484236/>. Acesso em: 27 ago 2023.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **International Journal of Surgery**, v. 88, p. 105906, 2021. Disponível em: Acesso em: 17 dez 2022.

PERKOVIC, Vlado et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. **New England Journal of medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019. Disponível em: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/69122>. Acesso em: 05 jun 2023.

PIWKOWSKA, Agnieszka et al. Novel markers in diabetic kidney disease—current state and perspectives. **Diagnostics**, v. 12, n. 5, p. 1205, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9140176/>. Acesso em: 19 ago 2023.

RAZA, Shafaat et al. A systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and sympathetic nervous system inhibition: an underrated mechanism of cardiorenal protection. **Cureus**, v. 14, n. 6, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9309722/>. Acesso em: 27 ago 2023.

RONG, Xi et al. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 17, n. 5, p. 1479164120953625, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919209/>. Acesso em: 19 ago 2023.

RUANPENG, Darin et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 33, n. 6, p. e2903, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2903>. Acesso em: 23 ago 2023.

SALAH, Husam M. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817537/>. Acesso em: 29 ago 2023.

SALEHIDOOST, Rezvan et al. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 3183, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035261/>. Acesso em: 31 ago 2023.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>. Acesso em: 18 nov 2023.

SANTOS, Wendel Mombaqué dos; SECOLI, Silvia Regina; PÜSCHEL, Vilanice Alves de Araújo. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, 14 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2885.3074>. Acesso em: 12 ago. 2023.

SCHÜNEMANN, Holger J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **BMJ**, v. 336, n. 7653, p. 1106-1110, 2008. Disponível em: Acesso em: 06 set 2023.

SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, 2017. Disponível em: Acesso em: 02 ago 2023.

SILVERII, Giovanni Antonio; MONAMI, Matteo; MANNUCCI, Edoardo. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 4, p. 1052-1056, 2021. Disponível em: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.14286>. Acesso em: 19 ago 2023.

STERNE, Jonathan AC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. **BMJ**, v. 366, 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898.long>. Acesso em: 13 abr 2023.

TRIOZZI, Jefferson L. et al. Management of type 2 diabetes in chronic kidney disease. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 9, n. 1, p. e002300, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8314731/>. Acesso em: 01 set 2023.

TSAI, Wen-Hsuan et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 15364, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8319393/>. Acesso em: 31 ago 2023.

UITRAKUL, Suriyon et al. The incidence and risk factors of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes mellitus using SGLT2 inhibitors: a real-world observational study. **Medicines**, v. 9, n. 12, p. 59, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9785475/>. Acesso em: 03 set 2023.

VADUGANATHAN, Muthiah et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. **The Lancet**, v. 400, n. 10354, p. 757-767, 2022. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(22\)01429-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(22)01429-5). Acesso em: 27 ago 2023.

VERMA, Ashish; PATEL, Ankit B.; WAIKAR, Sushrut S. SGLT2 inhibitor: not a traditional diuretic for heart failure. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 1, p. 13-14, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30315-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120303156%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30315-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413120303156%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 25 jan 2022.

DIEREN, S. V. et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 17, n. 1 suppl, p. s3-s8, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20489418/>. Acesso em: 19 jun 2023

WIVIOTT, Stephen D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 05 jun 2022.

WHO, Centre for Health Development. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Kobe: WHO Centre for Health Development. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/68896>. Acesso em: 05 jun 2023.

ZACCARDI, Francesco et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. **Diabetes**,

Obesity and Metabolism, v. 18, n. 8, p. 783-794, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059700/>. Acesso em: 13 ago 2023.

ZELNIKER, Thomas A.; BRAUNWALD, Eugene. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 15, p. 1845-1855, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718353683?via%3DiHub>. Acesso em: 25 jan 2023.

ZHAO, Julie Z. et al. Hypoglycemia risk with SGLT2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sulfonylureas among medicare insured adults with CKD in the United States. **Kidney Medicine**, v. 4, n. 8, p. 1005-1010, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35898692/>. Acesso em: 19 ago 2023.

ZHAO, Li-Min; ZHAN, Ze-Lin; QIU, Mei. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular death and all-cause death in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: an updated meta-analysis including the SCORED trial. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 12, p. 20420188211044945, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8474301/>. Acesso em: 19 ago 2023.

ZHUO, Min et al. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with fracture risk in older adults with type 2 diabetes. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 10, p. e2130762-e2130762, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552056/>. Acesso em: 02 set 2023.

ZINMAN, Bernard et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **New England Journal of medicine**, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em: 05 jun 2023.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO**Identificação do estudo**

ID do
estudo:

Primeir
o autor:

Ano de
publica
ção

Dados bibliográficos:

País onde o estudo foi
realizado:

Número do registro do protocolo do
estudo

Nome das intervenções

Tamanho da
amostra

Duração do
estudo

Critérios de
elegibilidade

Financiamento

O estudo recebeu suporte financeiro de empresa comercial?

A empresa comercial está envolvida na execução do estudo?

Foi declarada a existência de conflitos de interesse?

Desenho do estudo

ECR DUPLO CEGO?

Quantos braços tem o estudo?

Como foi realizada a randomização?

Qual método de sigilo de alocação foi utilizado?

Houve cegamento em quais níveis?

Análises do estudo

A análise foi realizada por intenção de tratar (ITT – do inglês, *intention-to-treat*), ITT modificada, por protocolo ou outra?

Foi realizada a imputação de dados?

Se sim, qual o método de imputação

Características da linha de base

Número de pacientes relatado na linha de base:

Tempo de diagnóstico ou duração dos sintomas

:Número de mulheres/homens:

Etnia:

Média de idade

Média do índice de massa corporal:

Estratificação das pessoas com Diabetes conforme HbA1c (Especificar por estudo)

Número de pessoas com Grau 1

Número de pessoas com Grau 2

Tratamentos concomitantes

Quais tratamentos para Diabetes estavam associados:

Quais outras terapêuticas foram utilizadas:

Instrumento de avaliação do desfecho de interesse (Hemoglobina glicada)

Qual o instrumento utilizado (Hemoglobina glicada

No caso de escalas, os valores mais elevados indicam piora do sintoma? No caso de escalas, qual o valor mínimo?

No caso de escalas, qual o valor máximo?

Nome da intervenção (Repetir para cada grupo de intervenção)

Tipo de intervenção:

Número de indivíduos randomizados

Dosagem/frequência/número de

aplicações Duração máxima de
tratamento
Duração máxima de seguimento

Informações em nível de cada período de avaliação em cada braço

Linha de base/tempo de
seguimento Número de pacientes
Média
Desvio-Padrão
Outras medidas de precisão e dispersão (se necessário)
foram utilizadas aproximações de gráficos?

Desfechos Categóricos

Número total de pacientes:

Número de pessoas que experimentaram a redução da Hba1C (Objetivo primário):

- Valor total de redução e escala utilizada
- Valor de redução percentual
- Foi significativo estatisticamente
- Quantos % não tiveram redução da Hba1C

	Número de indivíduos com redução de Hba1c (% de redução)	Número de indivíduos sem redução de Hba1c (% de redução)	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			

Objetivos secundários

Número de pessoas que experimentaram a redução da ECAM (Objetivo secundário)

- Valor total de redução e escala utilizada (Estratificar quanto a desfecho)

ANÁLISE DE DESFECHOS SECUNDÁRIOS (% , RR e NNT [caso tenha])

MORTE POR TODAS AS CAUSAS (1)	MORTE CARDIOVASCULAR (2)	INFARTO FATAL E NÃO FATAL (3)	AVC FATAL E NÃO FATAL (4)	RETINOPATIA DIABÉTICA (5)	DOENÇA RENAL DO DIBETICO (TFG OU MICROALBUMINURIA) (6)

1	Número de indivíduos com redução de MORTE POR TODAS AS CAUSAS)	Número de indivíduos sem MORTE POR TODAS AS CAUSAS	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			

2	Número de indivíduos com redução de MORTE CARDIOVASCULAR	Número de indivíduos sem MORTE CARDIOVASCULAR	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			

3	Número de indivíduos com redução de INFARTO FATAL E NÃO FATAL	Número de indivíduos sem redução de INFARTO FATAL E NÃO FATAL	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			
4	Número de indivíduos com redução de AVC FATAL E NÃO FATAL	Número de indivíduos sem redução de AVC FATAL E NÃO FATAL	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			
5	Número de indivíduos com redução de RETINOPATIA DIABÉTICA	Número de indivíduos sem redução de RETINOPATIA DIABÉTICA	Número total de indivíduos
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			
6	Número de indivíduos com redução de DOENÇA RENAL DO DIBETICO (TFG OU	Número de indivíduos sem redução de DOENÇA RENAL DO DIBETICO	Número total de indivíduos

	MICROALBUMINURIA)	(TFG OU MICROALBUMINURIA)	
Intervenção experimental			
Intervenção comparadora			
ANÁLISE DE SUBGRUPOS			
REDUÇÃO DE INTERNAÇÕES POR IC	MELHORA DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO	REDUÇÃO DE MORTALIDADE POR IC	
<ul style="list-style-type: none"> - Valor de redução percentual - Foi significativo estatisticamente - Quantos % não tiveram redução da Hba1C - Valor de redução percentual 			
ANÁLISE DE SEGURANÇA			
EFEITOS ADVERSOS/INDESEJAVEIS NÃO GRAVES (ESPECIFICAR QUAL E %)		EFEITOS ADVERSOS GRAVES (ESPECIFICAR QUAL E %)	

APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA

	Question	Mesh Terms	Entry Terms
Population	PESSOAS COM DIABETES TIPO 2	Type 2 Diabetes Mellitus	Type 2 Diabetes Mellitus Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes Noninsulin- Dependent Diabetes Mellitus
Intervention	ISGLT2	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors	Gliflozinas ISGLT2 Inibidor do SGLT2
comparator used	placebo, another active drug and/or therapeutic regimen in the treatment of DM2	Hypoglycemic Agents	
Studies	Randomized clinical trials published from the years 2014 to 2022. PUBMED	<i>Clinical trial</i>	

Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) by Pubmed ((((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes

Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

“Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 AND Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFIOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2

Excerpta Médica database (EMBASE)

“Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes” OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2” AND “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” OR “Gliflozin” OR “GLIFIOZINS” OR “ISGLT2” OR “Inibidor do SGLT2”

Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS).

ESTRATÉGIA DE BUSCA POR BASE

BASE	ESTRATÉGIA	Number Study
Medline	((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))	114
Central	“Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 AND Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFIOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2	287
LILACS	Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 and Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFIOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2	22
EMBASE	“Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes” OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2” AND “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” OR “Gliflozin” OR “GLIFIOZINS” OR “ISGLT2” OR “Inibidor do SGLT2”	25
4		448

Fonte: Microsoft Oficie 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

ESTRATÉGIA DE BUSCA LITERATURA CINZENTA OU OUTRAS FORMAS

BASE	Number Study
Who Library Database	0
	((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR

(gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))		
BiorXiv	II	7
MEDX	II	3
PROQUEST	II	0
Catálogo da Capes	II	1
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	II	3
OPEN GREY – INACESSÍVEL	DESCONTINUADO	0
CITAÇÃO		3
Busca Manual	Pesquisa inicial e estudos que não são ensaios clínicos	3427
9		3444

Fonte: Microsoft Oficie 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista e colaboradores

ANEXO A - Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

**Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION**

**Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page,
Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group
Version of 22 August 2019**

The development of the RoB 2 tools was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference	
------------------	--

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

**Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment?
(tick as many as apply)**

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

occurrence of non-protocol interventions
failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

Journal article(s) with results of the trial
Trial protocol
Statistical analysis plan (SAP)
Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
“Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
Conference abstract(s) about the trial
Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
Research ethics application
Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
Personal communication with trialist
Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI

interventions?		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> <u>/N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

estimate the effect of assignment to intervention?		
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of *adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned		Y / PY / <u>PN/N</u> / NI

intervention during the trial?		
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. [If applicable:] <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. [If applicable:] Was there non- adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6. <u>If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5:</u> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y / PY / PN / N / NI
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null /

		Unpredictable
--	--	---------------

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.3 <u>If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4 <u>If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / cal <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 <u>If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of		NA / Favours experimental /

bias due to selection of the reported result?		Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredicta ble
---	--	--

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ANEXO B – ARTIGO EM SUBMISSÃO NA PLOSONE**EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF SODIUM AND
GLUCOSE TYPE 2 TUBULAR COTRANSPORTER INHIBITORS:
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

**Humberto Batista Ferreira^{1,2}; Leonardo Maurício Diniz¹; Juliana Álvares
Teodoro²; Augusto Afonso Guerra Junior²; Raphael Cipriano³; Francisco de
Assis Acurcio^{1,2}**

- 1- MEDICAL DOCTOR HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS –
BRAZIL;
- 2- FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
- 3- MEDICAL STUDENT AT THE FACULTY OF MEDICAL SCIENCES OF MINAS GERAIS

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a global public health problem that is associated with an increased risk of cardiovascular events and an increased risk of mortality. The World Health Organization predicts that the number of cases will rise substantially by 2045, potentially reaching 300 million. Despite the adverse effects of hyperglycemia on organs and their complications, its impact on cardiovascular complications remains uncertain. Some hypoglycemic agents increase the risk of heart failure, while newer therapies, such as sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, have benefits beyond glycaemic control.

This study aimed to evaluate the efficacy and safety of SGLT2 in treating adults with type 2 diabetes (T2DM) using a systematic review with meta-analysis. The search included randomized clinical trials from January 2014 to October 2023. The quality of the evidence was

assessed using the GRADE system to evaluate the effects of ISGLT2 on reducing HbA1C, the risk of major cardiovascular events (MACE), and adverse events. This systematic review has been registered as PROSPERO CRD42022362775.

Compared to conventional diabetes therapy, ISGLT2 demonstrated a significant 38% reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure. However, there was no significant reduction in the risk of MACE. Furthermore, there was a significant reduction of progression of chronic kidney disease. There was no significant increase in the risk of hypoglycemia, fractures, or volume depletion. However, there was an increase in the risk of genitourinary mycotic infections.

The discussion highlights that although there was no significant reduction in cardiovascular mortality when heart failure hospitalizations were excluded, there were benefits in reducing heart failure hospitalizations and slowing renal progression. The analysis also identified challenges to complete data collection and safety, particularly regarding hypoglycemia, fractures, orthostatic hypotension, and genitourinary mycotic infections. There is a need for further studies to address these issues. The analysis highlights the importance of stratification of patients at higher risk of mycotic infections and suggests that ISGLT2 may be safe in patients at lower risk of urinary tract infections. However, limitations of the analysis included a lack of clarity on the reasons for treatment discontinuation and the need for a more appropriate comparator group.

In conclusion, treatment with ISGLT2 in patients with DM2 was associated with a reduction in heart failure hospitalizations and a slowing of renal progression but did not have a significant impact on combined cardiovascular outcomes. The need for careful prescribing in certain patients was highlighted by the moderate effect on glycemic control. The establishment of risk-based prescribing criteria is of paramount importance.

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a prevalent public health issue, with projections estimating 630 million patients with this diagnosis by 2045. Complications due to poorly managed DM2 contribute significantly to health costs.¹ Poor glycemic control in patients with DM2 elevates the risk of cardiovascular disease (CAD), shortens life expectancy, increases target organ damage, incidence of heart failure (HF), and mortality from any cause. Poor glycemic control in patients with DM2 elevates the risk of cardiovascular disease (CAD), shortens life expectancy, increases target organ damage, incidence of heart failure (HF), and mortality from any cause.²

The study "Assessment of medical management in CORonary DiabEtic Type 2 patients at high risk of cardiovascular events" (ACORDE) evaluated major cardiovascular outcomes (MACE) in DM2 patients at high cardiovascular risk and marked a crucial milestone in medical management assessment. Since Rosiglitazone's adverse effects were studied, diabetes drugs must prove safety in this outcome.³

Sodium-glucose cotransporter 2 (ISGLT2) inhibitors represent the latest oral therapy class used in treating DM2. Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin act on the proximal convoluted tubules by inhibiting glucose reabsorption, leading to reduced glycosuria and serum glucose levels.⁴

This sustained reduction in blood and plasma volume potentially slows down the progression of kidney damage and reduces blood pressure levels, benefiting the protection of chronic kidney disease (CKD) and heart failure (HF).^{5,6}

The studies "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes" (EMPAREG), "Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes" (CANVAS PROGRAM), "Dapagliflozin Outcomes in Type 2 Diabetes" (DECLARE-TIMI)

and "Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes" (VERTIS CV), have suggested potential cardiovascular advantages linked to these medications for people with type 2 diabetes. Further research is required to establish their efficacy for the overall diabetic population.⁷

DRD, which is characterized by a reduced glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria, is a complication that affects more than 35% of patients with diabetes. Recent studies, including "Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease" (EMPA-KIDNEY), suggest that there may be an additional benefit to using ISGLT2. Elevated HbA1c is one of the primary risk factors for all-cause mortality and diabetes-related complications and reducing it in DM2 patients is an important goal.⁵⁻⁸

This meta-analysis aims to assess the effectiveness of ISGLT2 in managing diabetes, reducing HbA1C levels, and minimizing the relative risk of MACE, while also evaluating safety and both serious and non-serious adverse effects.

2 Methodology:

The systematic review was conducted following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2019) and AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews) guidelines (Shea 2017). The systematic review adhered to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher 2009). Additionally, the research protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).⁹⁻¹¹

The objective of the review was to determine the effectiveness and safety of ISGLT2 in treating adult patients with DM2.

The search strategy followed the PICOS framework.

Population: This study aims to evaluate the effectiveness of ISGLT2 in treating type 2 diabetes among patients aged 18 and older. Studies involving patients with type 1 diabetes and those under 18 years old will be excluded.

Intervention: ISGLT2

Comparison: Placebo, other active drugs, and/or therapeutic regimens used to treat T2DM

Outcomes: The primary outcomes will be HBA1C, MACE, diabetes control, adverse events, and serious adverse events.

Studies: Only randomized clinical trials published between January 2014 and October 2023 will be considered.

Exclusion criteria:

For this systematic review and meta-analysis, observational studies, cohort studies, scientific reviews and meta-analyses, and phase 1 and phase 2 clinical trials evaluating the use of ISGLT2 in T2DM were excluded. Studies that involved non-diabetic individuals or those with type 1 diabetes were also excluded. Additionally, studies that included patients under the age of 18 were deemed ineligible for inclusion in this systematic review and meta-analysis.

Search Strategy:

A systematic search was conducted in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) through PubMed, Excerpta Medical Database (EMBASE), and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) databases (supplementary appendix). The search was broadened to encompass gray literature and other types of database research (see supplementary appendix).

Selection of studies:

The selection process employed the online application Rayyan, using the duplicates saved on the One Drive (OUZZANI 2016). A flowchart relevant to PRISMA (LIBERATI 2009) was adapted to summarize the study selection process adhering to the Cochrane Handbook guidelines.¹²⁻¹³

This meta-analysis included 7 RCTs: CANTATA-M®, CANTATA-MP®, EMPAREG®, CANVAS PROGRAM®, CREDENCE®, DECLARE®, and VERTIS®. The exclusion criteria for the studies are presented in the prism flowchart and in the appendices of this article .

(Figure 1)

Data extraction

The extraction of the data was carried out by two independent reviewers and checked by a third (HIGGINS 2019³⁸; BARBOSA 2018⁴⁷). The extracted data were stored in a Microsoft Excel® spreadsheet, and the data were evaluated individually in non-categorical analyses and categories, which can be fully evaluated in the Supplementary Appendix.¹⁴⁻¹⁵

Critical appraisal and risk of bias of the included studies

The methodological quality and/or risk of bias of the included studies was assessed by two independent reviewers (H.B.F. and L.M.D.) using the ROB 2® tool (STERNE, 2019⁴⁷) for randomized clinical trials.

Presentation of results and measures of treatment effect and assessment of quality of evidence

The relative risk (RR) is used to estimate the effect size of dichotomous or time-to-event variables, taking into account a 95% confidence interval. For continuous analyses, the difference between means was used. Meta-analyses were performed using Review Manager 5.3® software (RevMan 5.3).

The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE®) system and the GRADEpro GDT® platform were used to assess the quality of evidence for outcomes included in meta-analyses ¹⁶

Statistical heterogeneity was assessed using chi-square and I2 statistical tests.

An I2 value of 0-40% is considered nonsignificant, 30-60% is considered moderate heterogeneity, 50-90% is considered substantial heterogeneity, and 75-100% is considered significant.

Ethical Considerations

No research was conducted on human subjects, and no confidential, institutional, or personal information was used. All research was based on data from studies published in electronic databases. This research project was registered in PROSPERO under the registration number CRD42022362775 on October 14, 2022.

None of the authors of this meta-analysis has any conflict of interest regarding this research or has received any type of sponsorship for it.

3. Main Results

A total of 46,969 patients were included and with a follow-up of approximately 2.49 years. 66.85% were men. The mean age of those included in the study was 64.07, and 79.8% of them were white. The average HbA1C of the patients was 8.14% and with a reduction in their levels of 0.46%, which is equivalent to a reduction of approximately 5% of the baseline HbA1C level. 66.23% of the sample had established cardiovascular disease. The average time since diabetes diagnosis was 11.48 years. Other data are shown in Table 1.

Table 1: Main results

TRAITS	EMPA-REG (n=7020)	CANVAS PROGRAM (n=10142)	DECLARE- TIME (17160)	CREDENCE (n=4401)	VERTIS CV (n=8246)	CANTATA-M (n=584)	CANTATA- MP(n=342)
THERAPEUTIC AGENT	EMPAGLIFLOZINA	CANAGLIFLOZINA	DAPAGLIFLOZINA	CANAGLIFLOZINA	ERTUGLIFLOZINA	CANAGLIFLOZINA	CANAGLIFLOZINA
FOLLOW-UP TIME IN YEARS	3.1 YEARS	2.4 YEARS	4.2 YEARS	2.6 YEARS	3 YEARS	1,08 YEARS	1,08 YEARS
PATIENTS' TRAITS							
MEN	5016 (71,5)	6509 (64,2)	10738 (62,6)	2907 (66,1)	5759 (70)	258 (44,2)	216 (63,2)
WOMEN	2004 (28,5)	3633 (35,8)	6422 (37,4)	1494 (33,9)	2422 (30)	326 (55,8)	126 (36,8)
AVERAGE AGE	63,1	63,3 (8,3)	63,9 (6,8)	63,0 (9,2)	64,4 (8.1)	55,4 (10,6)	57,4 (10,0)
RACE							
WHITE	5081 (72,4)	7944 (78,3)	13653 (79,6)	2931 (66,6)	7249 (87,8)	395 (67,6)	252 (73,7)
ASIAN	1517 (21,6)	1284 (12,7)	2303 (13,4)	877 (19,9)	498 (6)	41 (7,0)	20 (5,8)
BLACKS, AFRICANS, SOUTH AMERICANS	357 (5,1)	336 (3,3)	603 (3,5)	224 (5,1)	235 (2,8)	85 (14,6)	55 (16,1)
MIXED RACE	65 (0,9)	578 (5,7)	601 (3,5)	369 (8,4)	273 (3,3)	63 (10,8)	15 (4,4)
DIABETES FEATURES							
HBA1C AVERAGE	8,1 (0,9)	8,2 (0,9)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,2 (1,0)	8,0 (1,0)	7,9 (1,0)
DIAGNOSIS TIME	57%>10 ANOS	13.5 (±7.8)	11.8 (±7.8)	15.8 (±8.6)	13.0 (±8.3)	4.3(±4.4)	10.5 (±7.0)
AVERAGE REDUCTION IN HBA1C (COMPARED TO PLACEBO)	0,24% (0,12%)	0,2% (0,3%)	0,4% (0,20%)	0,43% (0,11%)	5mg (0,3%)	100mg 0,81 (ND)	100mg 0,89 (0,62)
					10mg (0,4%)	300mg 1,11 (ND)	300mg (0,76)
CARDIOVASCULAR FEATURES							
ESTABLISHED DISEASE	7020 (100)	6656 (65.6)	6974 (40.6)	2220 (50.4)	8246 (100)	0	0
HISTORY OF HF	706 (10.1)	1461 (14.4)	1724 (10.0)	652 (14.8)	1958 (23.7)	0	0
PAS REDUCTION IN MMHG (APPROX. REDUCTION TO PLACEBO)	10mg -3 (3)	6 (4)	3 (3)	3,75 (2,75)	3 (ND)		100mg-3,4(ND)
						100mg-1,4(ND)	
	25mg - 3 (3)					300mg-3,9(ND)	300mg - 3,6 (ND)
PAD REDUCTION (APPROX. REDUCTION TO PLACEBO)	10mg -2 (0)	5mmHg (1)	1mmHg (1)	2,31mmHg (1,44)	ND	100mg-0,6(ND)	100mg-2,5(ND)
	25mg - 1,5(0)					300mg-0,9(ND)	300mg-2,7(ND)
WEIGHT REDUCTION (APPROX. REDUCTION TO PLACEBO)	3Kg (2Kg)	3,5Kg (2Kg)	4Kg (2Kg)	1,9Kg (0,88Kg)	5mg - 3Kg (4Kg)	100mg- 2,8Kg (ND)	100mg- 2,8Kg (ND)
					10mg- 3Kg (4Kg)	300mg- 3,7Kg (ND)	300mmg- 3,9Kg (ND)
RENAL FEATURES n (%)							
GFR<60	1819 (25.9)	2039 (20.1)	1265 (7.4)	2631 (59.8)	1807 (21.9)	Mean - 87.1±20.3 ml/m/1,73m ²	Mean - 86.4±18.6 ml/m/1,73 ²
MICROALBUMINURIA > 300	769 (11.0)	760 (7.6)	1169 (6.8)	3874 (88.0)	755 (9.2)	NA	NA
MEDICATIONS IN USE							
ACEI OR ARB	5666 (80.7)	8116 (80)	13950 (81.3)	4395 (99.9)	6686 (81.1)	NA	NA
BETABLOCKER	4554 (64.9)	5421 (53.5)	9030 (52.6)	1770 (40.2)	5692 (69.0)	NA	NA
STATIN	5403 (77)	7599 (74.9)	12868 (75)	3036 (69.0)	6790 (82.3)	NA	NA
INSULIN	3387 (48.3)	5095(50.2)	7013 (40.9)	2884 (65.5)	3900 (47.3)	NA	NA

TRAITS	EMPA-REG (n=7020)	CANVAS PROGRAM (n=10142)	DECLARE- TIME (17160)	CREDESCENCE (n=4401)	VERTIS CV (n=8246)	CANTATA-M (n=584)	CANTATA- MP(n=342)
METFORMIN	5193 (74)	7825 (77.2)	12068 (82)	2545 (57.8)	6292 (76.3)	NA	NA
SULFONIURE	3006 (42.8)	4361 (43)	7322 (42.7)	1268 (28.8)	3390 (41.1)	NA	NA
iDPP4	796 (11.3)	1261 (12.4)	2888 (16.8)	751 (17.1)	911 (11.0)	NA	NA
aGLP1	196 (2.8)	407 (4)	750 (4.4)	183 (4.2)	278 (3.4)	NA	NA

Fonte: Microsoft Office 2022®; Belo Horizonte 2023. H. Batista and collaboration

High risk of bias in the randomized controlled trials (RCTs) resulted in publication bias. The quality of evidence regarding the outcomes analyzed in the meta-analysis was evaluated utilizing ROB 2® and depicted in the accompanying chart.

(Fig 2 e 3)

Efficacy Results:

The meta-analysis evaluated the effectiveness of the ISGLT2 drug class in treating patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Seven clinical trials were included in the analysis. The results showed a significant 38% reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in patients treated with ISGLT2 compared to patients treated with optimized conventional diabetes therapy ($p = 0.0005$; $I^2 = 92\%$). There was a slight reduction in the relative risk of MACE between the two groups, but it did not reach statistical significance (RR 0.95; CI 0.86-1.16; $p=0.09$; $I^2 49\%$). However, DRD was associated with a statistically significant risk reduction: The RR of ISGLT2 decreased by 32% in the control group (RR 0.68; 95% CI 0.57-0.82; $p<0.0001$; $I^2 59\%$). The reduction in hospital admissions for heart failure was statistically significant when comparing the two groups, with a RR reduction of 0.70 (RR 0.70; 0.62 to 0.78; 95% CI; $p < 0.0001$; $I^2 0\%$). For the assessment of fatal or non-fatal acute myocardial infarction, there was no reduction when comparing ISGLT2 with optimized diabetes therapy, but there was a trend leading to neutrality in the experimental group versus placebo (RR 0.95; 95% CI

0.88-1.04; $p=0.27$; I^2 1%). The study also examined the risk associated with a decrease in cardiovascular death, revealing a insignificant reduction in all-cause mortality in the experimental group as compared to the placebo cohort (RR 0.82; 95% CI 0.73-1.05; $p=0.14$; I^2 77%). The analysis of the reduction in fatal stroke incidents revealed no significant reduction in the ISGLT2 group with a trend towards neutrality in the experimental group versus placebo (RR 0.97; 95% CI 0.85-1.12; $p=0.69$; I^2 34%). The experimental group exhibited a noteworthy 12% decrease in all-cause mortality, reaching the boundary of the confidence interval when compared to the placebo (RR 0.88; 95% CI 0.78-0.99; $p=0.04$; I^2 65%). (Fig 4)

Legend: A - HYPOGLYCEMIAS; B - FRACTURES; C - HYPOTENSION; D - URINARY TRACT INFECTIONS; E - SERIOUS ADVERSE EVENTS; F - FUNGAL INFECTIONS; G - URINARY TRACT INFECTIONS.

Adverse Event Findings

The meta-analysis assessed data from seven randomized clinical trials that present homogeneous and quantitative information regarding the risk of hypoglycemia. The results suggest neutrality, with only a 1% reduction of hypoglycemia observed in the control group. There was no statistically significant increase in fractures in the ISGLT2 group after its introduction, but there was a trend towards a 22% increase in relative risk in this group ($p=0.19$; I^2 81%) based on the risk of fractures at different sites.

Regarding the risk of volume depletion with or without hypotension, there was no significant increase in this undesirable effect in the ISGLT2 group, and there was a trend towards neutrality when comparing the groups ($p=0.83$; I^2 74%). There was no significant difference in the risk of serious urinary tract infections, except for cystitis, between the control and placebo groups. The results revealed no statistically significant increase in adverse events in the ISGLT2 group, with a trend toward neutrality in the group comparison ($p=0.12$; I^2 38%).

Additionally, the ISGLT2 group exhibited a slight but significant trend towards reduced serious general adverse events, not including death, when compared to the placebo group. Heterogeneity was evaluated through a fixed model and found to have notable variance. The relative risk (RR) showed a 15% increase ($p=0.03$; I^2 96%) with regards to genitourinary infections in the meta-analysis of SGLT2 usage versus placebo, showing a statistically significant 327% increase in RR. Reassessment of heterogeneity yielded a substantial outcome ($p<0.00001$; I^2 68%).

Only the CANVAS, CREDENCE, DECLARE, EMPA-REG, and VERTIS studies reported findings on unscheduled discontinuation, excluding deaths, and demonstrated no statistical significance between the control and placebo discontinuation assessments, indicating a trend towards neutrality.

4. Discussion

The analysis assessed eight primary outcomes and eight adverse effects documented in the RCTs. Seven RCTs were evaluated after following the previously described Steps.¹⁷⁻²³ Four studies yielded incomplete data on primary and secondary outcomes and adverse effects.¹⁷⁻²⁰

The study's sample group consisted of 75.14% white and 63.11% male patients. Further research in diverse population profiles could address gaps in this meta-analysis. Patients with established cardiovascular disease accounted for 66.23% of the RCT population, which may present an advantageous patient profile for therapeutic optimization leading to reduced outcomes. On average, patients' HbA1C was 8.12%, and the average duration of a diabetes diagnosis was 11.05 years. This therapeutic category resulted in a slight decrease of 0.46% in Hba1C levels and a minor decrease of 3.55 and 2.75 mmHg, respectively, in systolic and diastolic blood pressure. Consequently, the use of ISGLT2 cannot be recommended for further control of blood pressure levels.

EVALUATING EFFICACY

All studies that examined positive outcomes presented selective outcomes, indicating a high risk of bias when using the ROB 2.0 and GRADE-PRO tools. Evidence on hospitalization for HF and reduction in the progression of chronic kidney disease was found to be of high degree. Cardoso et al (2021) found a significant reduction of 29% in the relative risk of combined cardiovascular deaths and heart failure, despite considerable heterogeneity (RR 0.71; 95% CI; 0.58 - 0.86; $p=0.0005$; I^2 82%). They evaluated the effect of ISGLT2 in both diabetics and non-diabetics, leading to a 25% reduction ($p<0.000001$). Ahmad and colleagues (2022) discovered comparable results in their study, which incorporated Sotagliflozin, to those presented in our study, with a relative risk (RR) of 0.84, 95% confidence interval (CI) of 0.71-0.98, a P-value of 0.02, and an I^2 of 67%.²⁴⁻²⁵

There was a 30% decrease in CHF-related hospitalizations (RR 0.70; CI 0.62-0.78; $p<0.00001$; I^2 of 0%). Salah et al reported a statistically significant 52% reduction in CHF rehospitalizations. Positive results were observed in non-diabetic patients from the RCT Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR) study²⁶⁻²⁷. In vitro studies, animal models, and reviews, such as those conducted by Pabel et al and Brauwnald et al, suggest that medications within this drug class impact cardiomyocytes expressing SGLT2 receptors, potentially justifying the benefits.^{2;28}

The exclusion of heart failure hospitalizations did not lead to a significant reduction in the risk of cardiovascular death (RR 0.87; 95% CI 0.73-1.05; $p=0.14$).

The progression of kidney disease was reduced by 32% with statistical significance ($p<0.0001$) according to Heerspink et al (2020) real-life study. Their cohort also reported a 49% reduction in the combined renal outcome (95% CI 0.35-0.67; $p < 0.0001$).²⁹ Li et al evaluated the renal

outcomes of ISGLT2 and Sotagliflozin in diabetics and non-diabetics. They found a significant reduction in this outcome (RR 0.70; 95% CI 0.58-0.83], $p < 0.0001$; $I^2 = 0.00\%$), as well as an improvement in microalbuminuria. However, further research is needed for primary prevention. The Taiwanese retrospective cohort studied 53,264 patients taking ISGLT2 versus DPP4. ³¹ The all-cause mortality rate in SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor users was 8.67 and 12.41 per 1000 person-years, respectively. Silveri et al evaluated 21 randomized controlled trials in patients with and without diabetes mellitus type 2 and found a 14% decrease in all-cause mortality (95% CI, 0.81; 0.91; $p < .00001$). The current systematic review demonstrates a statistically significant 12% reduction in this outcome ($p=0.04$). ³²

Poor glycemic control, length of time since diabetes diagnosis, and early age at diabetes diagnosis are distinct risk factors that lead to major vascular events, including fatal and non-fatal AMI and stroke (ADA, 2022). In patients with DM2, we observed no benefits in these outcomes, in accordance with the meta-analysis by Tsai et al⁶⁶. (RR 0.955 CI 0.799-1.135; $p=0.585$). ³³ Similarly, D'Andrea et al found no significant reduction in the risk of stroke (HR, 0.86; 95% CI, 0.65-1.08). A comprehensive strategy is necessary for the treatment of DM2 to reduce the risk of AMI and stroke, alongside further research studies on residual risk factors. ³⁴

The RCT conducted by Neal et al did not provide the absolute numbers of these events in their databases and they were indirectly determined through other publications. The analysis of the data from the CREDENCE study may have been subject to publication bias and possible data imputation due to the numbers recorded in the Clinical Trial. ²⁰⁻²¹

Further investigation is required to better understand the additional cardiovascular benefits of ISGLT2. Additionally, it is critical to evaluate the adjustments made in clinical trials and any

losses caused by other deaths and/or unjustified discontinuation of follow-up. New analyses will be explored to address gaps in our publication.

EVALUATION OF UNDESIRABLE EFFECTS AND SAFETY

ISGLT2 is considered safe based on its exceptional efficacy in treating CHF patients. Most publications have limited information about the drug's adverse effects, but the Clinical Trial's data shares crucial insights.

The glycosuria side effect poses a potential risk of hypoglycemia, which is the primary hindrance in achieving optimal glycemic control. Intensive glycemic control raises the risk of severe hypoglycemia by 1.5 to 3 times. Hypoglycemia occurrence is linked to increased mortality, greater risk of dementia, cognitive dysfunction, falls (including increased fractures), cardiovascular events, and poorer quality of life.³⁴

ISGLT2's association with other AHO ($p=0.56$) indicates no statistical significance or effect with respect to hypoglycemia. Horri et al. (2020) conducted an evaluation of more than 170,000 patients taking ISGLT2 and their hospitalizations due to hypoglycemia. The results showed no increase in the risk of hospitalizations.³⁵ However, the use of ISGLT2 along with insulin demonstrated a 3.26-fold increase (OR 3.26; 95% CI 2.43-4.38). This increased risk occurred more commonly in frail elderly individuals and those on insulin therapy. Thus, further studies are required to establish the safety of this treatment despite the benefits of its efficacy.

Fracture risk also remains a significant concern. Cowan et al (2022) conducted a COX proportional hazards analysis of ISGLT2 versus IDPP4, which revealed no significant difference between the two groups: 0.95 (95% CI, 0.79-1.13) and 0.88 (95% CI, 0.88-1.00), respectively.³⁶ An additional analysis involving 137,667 individuals with DM2 and ≥ 65 years old without previous fractures identified a difference among new users of ISGLT2 versus IDPP4 or GLP1 analogues³⁷. The trend showed an increase of 1.22, but the risk did not

significantly rise (p=0.19). Ruanpeng and colleagues assessed 8,286 participants diagnosed with type 2 diabetes in phase 2 and 3 randomized controlled trials. They found that the risk of fracture was 33% lower (RR 0.67; 95% CI, 0.42-1.07).³⁸ In a second meta-analysis of 27 RCTs in type 2 diabetes, LI (2019) found no statistically significant increase in the risk of fractures (RR 1.02 95% CI 0.81-1.28). Our findings differ from the aforementioned studies and may be due to the exclusion of phase 2 clinical trials and non-"double-blind" studies.³⁰

The CANVAS-PROGRAM study revealed a notable rise in fractures, primarily in the limbs, which do not classify as fragility fractures. This upswing in fractures can be attributed to the fact that the participants chosen for the study had advanced kidney disease and some level of peripheral arterial disease. Publishing the results in "person-years" may indicate a publication bias.^{20,21}

There was no significant distinction between the groups (p=0.83), and the risk of hypotension did not increase. Rong and colleagues found no statistically significant increase in the aforementioned risk (RR 1.17; 95% CI: 0.65-2.09). However, there was a higher incidence of hypotension in patients who were under the age of 60 and/or those whose mean blood pressure was $\leq 130 \times 90$ mmHg prior to initiating treatment. In Rong's subsequent study in 2022 (Rong, 2022), it was reported that there is an increased risk of hypovolemia (RR 1.12 95% CI: 1.02-1.22) in patients with an estimated glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m². Most studies excluded patients with a GFR < 20 mL/min/1.73m² or systolic blood pressure (SBP) < 100 .³⁹

The potential for orthostatic hypotension should be considered in patients who are elderly, have long-standing diabetes, and have certain blood pressure levels at baseline, as well as in patients with comorbidities.

A substantial rise of 327% ($p < 0.00001$) in genitourinary mycotic infections was observed. It is suggested that patients at higher risk for mycotic infections be categorized, though there is a shortage of analyses that assess this side effect.

There was a slight trend towards an increased risk of severe urinary infections, which lacked statistical significance ($p = 0.12$). An observational study, conducted between 2019 and 2021, on 853 UTI patients admitted to the hospital, showed that the risk of UTI was higher by 3.70 times in SGLT2 users compared to those under conventional therapy, with a p-value less than 0.001. Additionally, the risk was higher in women (OR 1.75; $p = 0.031$)⁴⁰. However, the findings contradict those of Dave et al (2019) study, which included over 700,000 patients and found no significant increase in outpatient UTI risk (OR 0.98; 95% CI, 0.68-1.41). Therefore, for patients with low UTI risk, SGLT2 appears to be a safe option.⁴¹

patients, discrepancies in the duration of RCTs, and inadequate specification regarding the degree and timing of established cardiovascular disease in most patients. As a result, further research is required to clarify the impact of this category of drugs on primary prevention. The considerable amount of inaccessible or incomplete primary data may prevent a fully accurate analysis, which could be rectified if the authors were able to retrieve all the data. Our systematic review did not encompass real-life studies. As real-life studies and clinical trials in specific subpopulations are published, our assumed gaps may be filled over time.

CONCLUSION

Treatment with SGLT2 in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) reduced the rate of hospitalization for heart failure and slowed the progression of kidney disease or combined renal outcomes. However, these drugs did not significantly affect the major combined endpoint (MACE). The reduction in mean glycosylated hemoglobin levels was minor or insignificant, and glycemic control was inadequate to meet recommended targets. Risk-based prescribing criteria

need to be developed for female patients, patients with long-standing diabetes, patients who are at risk of urinary tract infections, frail patients, and those at risk of fractures. Additionally, there is a need to gain better insight into the effects of this drug class on primary prevention.

REFERENCES

1. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2219-2228. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmsa2032271>.
2. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):2024-2034. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra2115011>.
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, Adebayo OM, Afarideh M, Agarwal S, Agudelo-Botero M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2020 Feb;395(10225):709-733. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3).
4. Borges FA, Silva CA, Crajoinas RO, Castelo-Branco RC, Luchi WM, Girardi AC. Empagliflozin Inhibits NHE3 Activity in the Proximal Tubule of Normotensive and Hypertensive Rats. *FASEB J*. 2018 Apr;32(1):1513-1526. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.lb355.
5. The Empa-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2204233>.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
7. Triozzi JL, Gregg LP, Virani SS, Navaneethan SD. Management of type 2 diabetes in chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jul;9(1):e002300-e002311. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002300>.

8. Salehidoost R, Mansouri A, Amini M, Aminorroaya SA, Aminorroaya A. Diabetes and all-cause mortality, an 18-year follow-up study. *Sci Rep.* 2020 Feb 21;10(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60142-y>.
9. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2019. p. 205-228. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119536604.ch8>.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E. 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. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
12. Santos CMC, Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2007 Jun;15(3):508-511. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023>.
13. Aromataris E, Pearson A. The Systematic Review. *Am J Nurs.* 2014 Mar;114(3):53-58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/01.naj.0000444496.24228.2c>.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
15. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2020 May 6;12(1):55-61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1411>.

16. BRASI. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
17. Bhatia J, Gamad N, Bharti S, Arya DS. Canagliflozin-current status in the treatment of type 2 diabetes mellitus with focus on clinical trial data. *World J Diabetes*. 2014 Jun 15;5(3):399-406. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.399. PMID: 24936262; PMCID: PMC4058745.
18. Stenlöf K, Cefalú WT, Kim KA, et al. Eficácia e segurança a longo prazo da monoterapia com canagliflozina em doentes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com dieta e exercício: resultados do estudo CANTATA-M de 52 semanas. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(2):163-175. DOI:10.1185/03007995.2013.850066.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1504720>.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw DD, Fulcher G, Erondhu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611925>.
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1811744>.

22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1812389>.
23. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2004967>.
24. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016 May 13;18(8):783-794. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12670>.
25. Ahmad E, Lim S, Lamprey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. 2022 Nov;400(10365):1803-1820. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01655-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01655-5).
26. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022 Feb 5;21(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01455-2>.
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Rocca H-PB-L, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2107038>.

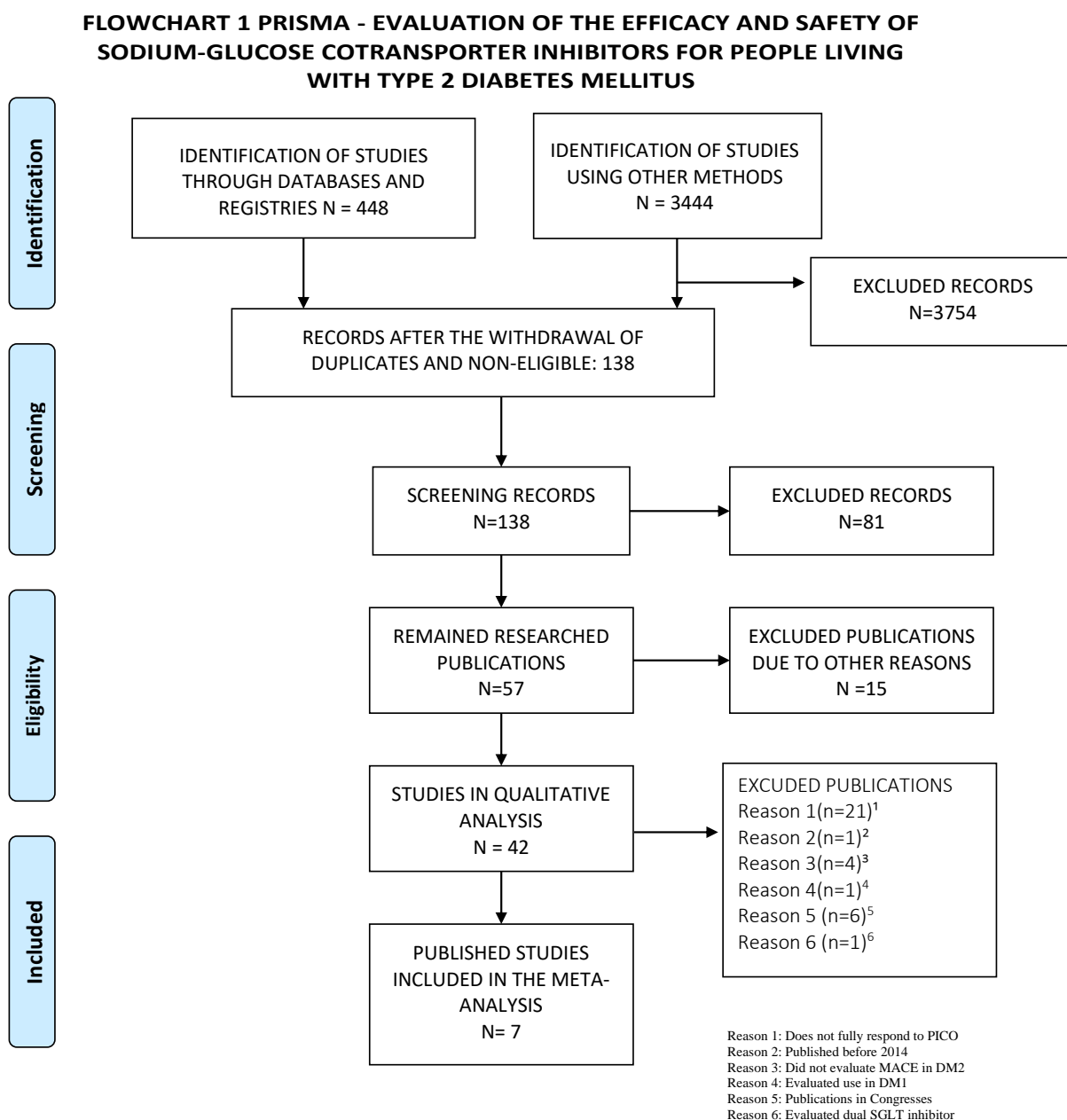
28. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unraveled? *Current Heart Failure Reports*. 2021 Sep 15;18(5):315-328. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-021-00529-8>.
29. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Rodriguez LAG, Cea-Soriano L, Kohsaka S. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020 Jan;8(1):27-35. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30384-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30384-5).
30. Li N, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2021; 8:728089.
31. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, Wu LY, Chang CH, Wu MJ, Shieh JJ, Chung CJ. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *Jama Network Open*. 2021 Nov 19;4(11):2135353. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35353>.
32. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Dec 23;23(4):1052-1056. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14286>.
33. D'Andrea E, Wexler DJ, Kim SC, Paik JM, Alt E, Paterno E. Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA1c Levels. *Jama Internal Medicine*. 2023 Mar 1;183(3):242. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6664>.

34. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, Moffet HH, Inzucchi SE, Krumholz HM, Karter AJ. HbA1c and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct 15;36(11):3535-3542. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0610>.
35. Horii T, et al. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(2):e001856.
36. Cowan A, Jeyakumar N, Kang Y, Dixon SN, Garg AX, Naylor K, Weir MA, Clemens KK. Fracture Risk of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022 Jun;17(6):835-842. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.16171221>.
37. Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, Bessette LG, Wexler DJ, Kim DH, Tong AY, Kim SC, Paterno E. Association of Sodium-Glucose Cotransporter–2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Jama Network Open*. 2021 Oct 27;4(10):2130762. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30762>.
38. 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/Metabolism Research and Reviews*. 2017 Jun 16;33(6):e2903. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2903>.
39. Rong X, Li X, Gou Q, Liu K, Chen X. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2020 Sep;17(5):147916412095362. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1479164120953625>.

40. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Mahfoud F, Brueckmann M, Jamal W, Ofstad AP. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Sep 28;78(13):1337-1348. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>.
41. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Paterno E. Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections. *Annals of Internal Medicine*. 2019 Dec 17;171(12):944. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/119-0671>.

Supplementary Material (MS)

Figure 1 – FLOWCHART 1 PRISMA (FS.1)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS

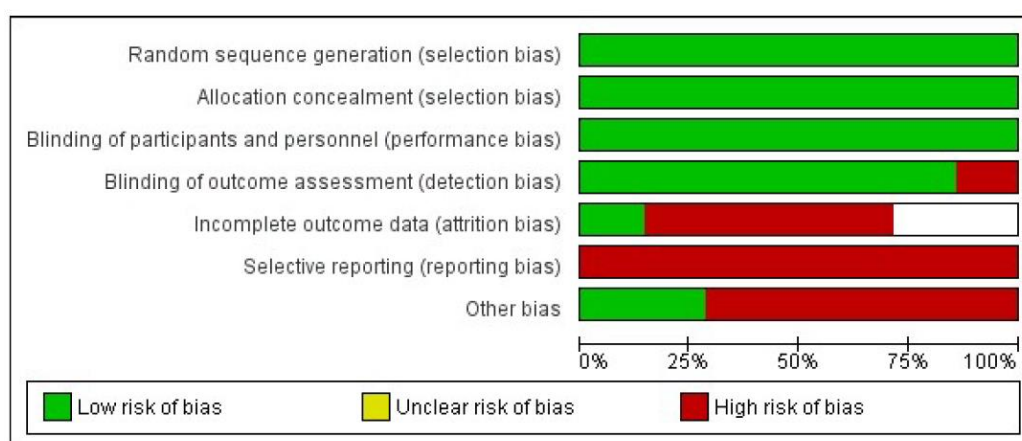
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figure 2 - Graph that summarizes the risk of bias based on the authors' judgment for each item of bias risk. (FS.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
CANTATA-M 2014	+	+	+	+	-	-	-
CANTATA-MP 2014	+	+	+	+	-	-	-
CANVAS PROGRAM 2017	+	+	+	-	-	-	-
CREDESCENCE 2019	+	+	+	+	+	-	-
DECLARE 2019	+	+	+	+		-	-
EMPA-REG 2015	+	+	+	+	-	-	+
VERTIS 2020	+	+	+	+		-	+

Risk of bias chart 1: The authors' evaluations of each potential source of bias in all included studies are summarized.

Figure 3 - Bias Risk Graph: authors' judgments on each bias risk item presented as percentages across all included studies, developed with the Software Review Manager 5.4, Belo Horizonte 2023. (FS.3)



Risk of bias chart 2: The authors' evaluations of each risk of bias item displayed as a percentage across all studies included.

Review Manager 5.4, Belo Horizonte, 2023. H. Batista and colaraboration.

Figure 4 – Summary of efficacy results in the meta-analysis (FS.4)

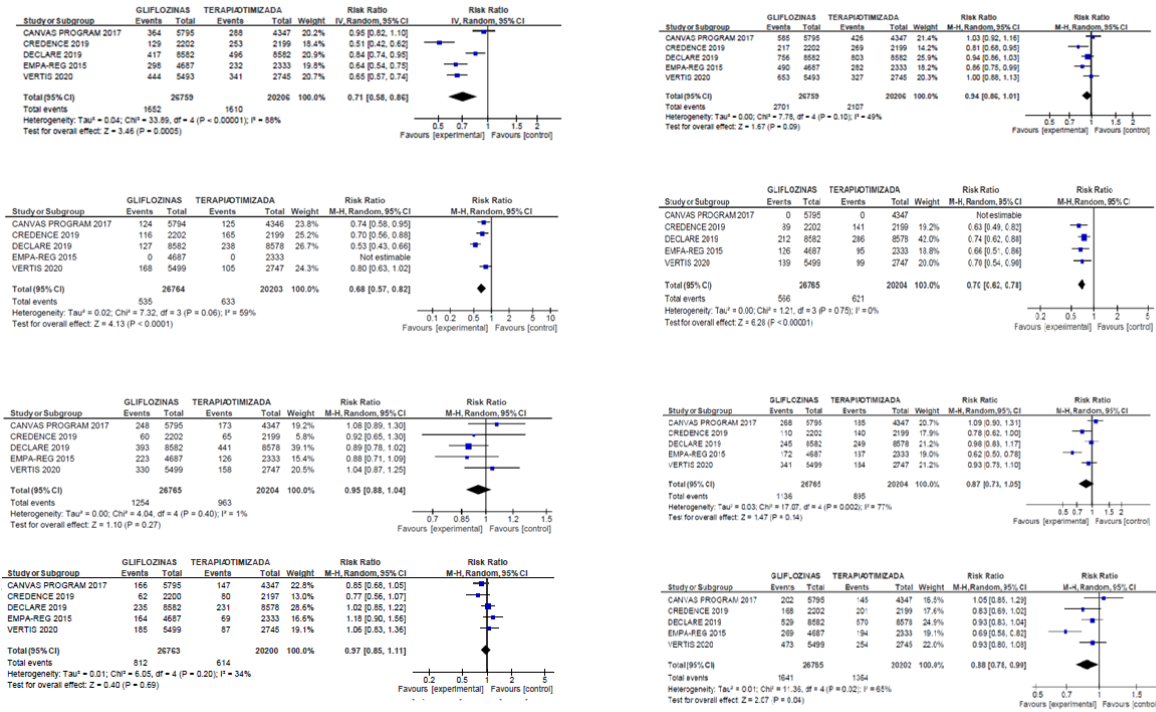


Table and graphs developed by H. Batista, 2023 by RevMan 5.3®

Figure 5 – Summary of safety results in the meta-analysis (FS.5)

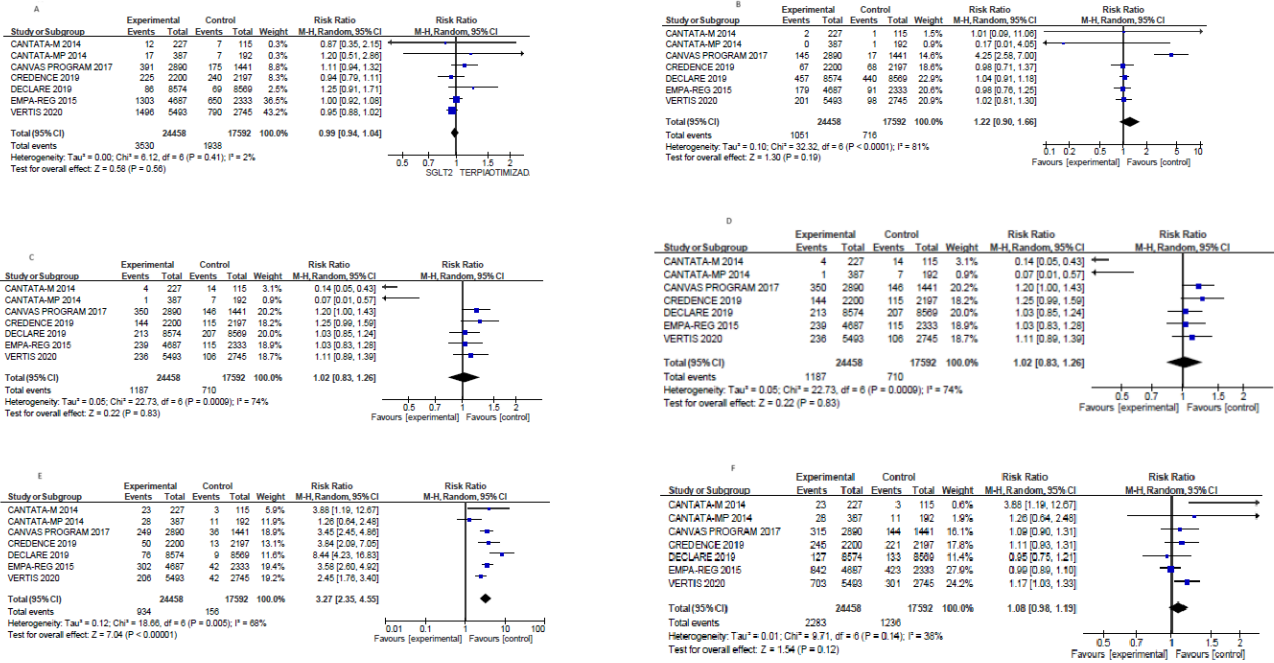


Table and graphs developed by H. Batista, 2023 by RevMan 5.3®

Figure 6 – CHECKLIST SYSTEMATIC REVIEW PART 1 – FS.6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	8
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	7
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	4-7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	8

Page 1 of 2

ROB 2.0, Belo Horizonte, 2023. H. Batista and colaraboration.

FIGURE 7 – CHECKLIST SYSTEMATIC REVIEW PART 2– FS.7

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	7
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NI
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	13
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	10-11
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	12
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	14
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	15
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	12
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NI
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	apendice
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	21
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	21
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	8

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

ROB 2.0, Belo Horizonte, 2023. H. Batista and colaraboration.

SUPPLEMENTARY APPENDICES - SEARCH STRATEGY"SYSTEMATIC REVIEW
CHECKLIST PART 1 (TS.1)

	Question	Mesh Terms	Entry Terms
Population	PESSOAS COM DIABETES TIPO 2	Type 2 Diabetes Mellitus	Type 2 Diabetes Mellitus Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes Noninsulin- Dependent Diabetes Mellitus
Intervention	ISGLT2	Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors	Gliflozinas ISGLT2 Inibidor do SGLT2
comparator used	placebo, another active drug and/or therapeutic regimen in the treatment of DM2	Hypoglycemic Agents	
Studies	Randomized clinical trials published from the years 2014 to 2023. PUBMED	<i>Clinical trial</i>	

Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) by Pubmed ((((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes

Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

“Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 AND Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFIOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2

Excerpta Médica database (EMBASE)

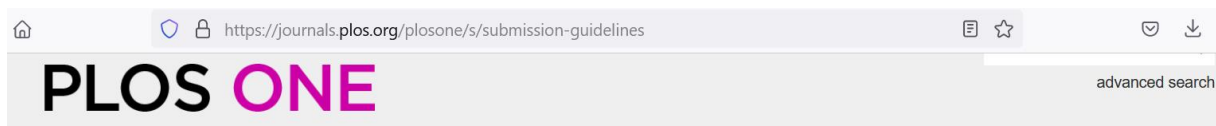
“Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes” OR “Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus” OR “Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2” AND “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” OR “Gliflozin” OR “GLIFIOZINS” OR “ISGLT2” OR “Inibidor do SGLT2”

Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS).

DATABASE SEARCH STRATEGY"		
DATABASE	SEARCH STRATEGY	Number Study
Medline	(((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))	114
Central	"Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 AND Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFLOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2	287
LILACS	Type 2 Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2 and Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors OR Gliflozin OR GLIFLOZINS OR ISGLT2 OR Inibidor do SGLT2	22
EMBASE	"Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Type II Diabetes, Type 2" AND "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" OR "Gliflozin" OR "GLIFLOZINS" OR "ISGLT2" OR "Inibidor do SGLT2"	25
4		448

GRAY LITERATURE OR OTHER SOURCES SEARCH STRATEGY		
DATABASE	SEARCH STRATEGY	Number Stuy
Who Library Database	(((((Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]) OR (Type 2 Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Stable Diabetes Mellitus Type 2 Diabetes[Title/Abstract])) OR (Noninsulin- Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract])) OR (Diabetes Mellitus, Type II[Title/Abstract])) OR (Diabetes, Type 2[Title/Abstract])) AND (((: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors[Title/Abstract]) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (gliflozins[Title/Abstract])) OR (ISGLT2[Title/Abstract]))	0
BiorXiv	II	7
MEDX	II	3
PROQUEST	II	0
Catálogo da Capes	II	1
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	II	3
OPEN GREY – INACESSÍVEL	Descontinued	0
CITATION		3
Manual Search	Preliminary Research and Studies That Are Not Clinical Trials	3427
9		3444

ANEXO C – CRITÉRIOS DE SUBMISSÃO PLOS ONE



Style and Format

Manuscript Organization

Parts of a Submission

Additional Information

Requested at Submission

Guidelines for Specific Study
Types

You may be eligible for APC
support

Submission Guidelines

Related information for authors

- > [PLOS Writing Center](#)
- > [Submission system](#)
- > [Journal scope and publication criteria](#)
- > [Getting started guide](#)
- > [Guidelines for revisions](#)
- > [Publication fees](#)
- > [APC Support](#)

Style and Format

File format

Manuscript files can be in the following formats: DOC, DOCX, or RTF. Microsoft Word documents should not be locked or protected.

LaTeX manuscripts must be submitted as PDFs. [Read the LaTeX guidelines.](#)