

# Parecer Técnico Científico

Ampliação da indicação de Forxiga® (dapagliflozina)  
para tratamento de pessoas com diabetes tipo 2

**AstraZeneca**

21 de junho de 2022

# **Parecer Técnico-Científico**

***Ampliação do uso da dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos***

Elaborado por Academia VBHC em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Forxiga® (dapagliflozina), conforme solicitação da AstraZeneca, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS)

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**TÍTULO:** Ampliação do uso da dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** AstraZeneca.

**AUTORES:** Henrique Diegoli<sup>1</sup>, Caroline Kroll<sup>2</sup>, Juliana Safanelli<sup>3</sup>.

**REVISORES:** Karynna Viana<sup>4</sup>, Juliana Paula<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> Médico especialista em Economia da Saúde, sócio-fundador da Academia VBHC;

<sup>2</sup> Bióloga, consultora de projetos na Academia VBHC;

<sup>3</sup> Enfermeira, coordenadora de projetos na Academia VBHC;

<sup>4</sup> Farmacêutica, Gerente de Acesso Estratégico na AstraZeneca do Brasil;

<sup>5</sup> Médica, Gerente Médica na AstraZeneca do Brasil.

## CARTA DE APRESENTAÇÃO

### Por que é importante a ampliação do acesso à dapagliflozina para pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no Sistema Único de Saúde (SUS)?

- Enquanto nos últimos anos tem sido observada queda nas taxas de mortalidade prematura por outras DCNT (doenças crônicas não transmissíveis), as relacionadas ao diabetes aumentaram 5% desde 2000 [1]
- Complicações evitáveis do diabetes representam uma proporção significativa de custos diretos em saúde associados à doença [2].
- As complicações cardiovasculares são a principal causa de hospitalização em pessoas com diabetes no Brasil (47,9%) e, globalmente, são responsáveis por dois terços dos óbitos em pessoas com diabetes [3].
- Ressalta-se que cerca de 50% de todas as hospitalizações por causa cardiovascular em pessoas com diabetes no Brasil ocorrem em menores de 65 anos [3].
- De forma semelhante, a complicação renal em pacientes com DM2 é também um desfecho devastador da doença, sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade global [4].
- No Brasil, o Censo Brasileiro de Diálise aponta que o diabetes é a segunda causa mais frequente de diálise (31%) [5].
- O risco de desenvolvimento das complicações da doença está associado com controle inadequado da glicemia [6], que apesar das diversas opções farmacológicas observadas nos últimos anos ainda se evidencia como um desafio da prática clínica, sobretudo pela dificuldade em equilibrar a necessidade de controle glicêmico, o risco de eventos adversos, principalmente a hipoglicemia, e adesão ao tratamento [3,7,8]

No Brasil, o estudo HAT destacou que eventos hipoglicêmicos são frequentes entre pacientes com diabetes tratados com insulina e podem comprometer a adesão do paciente ao tratamento. Em um curto período de observação de 4 semanas, 62% dos pacientes com DM2 relataram pelo menos um evento hipoglicêmico [9].

- Entretanto, já se sabe que o risco de complicações cardiovasculares e renais vai além da mudança de estilo de vida e controle glicêmico, sendo já estabelecido o risco residual apesar dessas medidas [10].
- Os tratamentos com inibidores do co-transportador sódio/glicose 2 (iSGLT2) e os análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1) demonstraram reduzir o risco residual cardiovascular e renal [10].
- A dapagliflozina, medicamento da classe dos iSGLT2 e foco deste relatório, já é recomendada como primeira linha de tratamento para pacientes com alto risco de doença cardiovascular pelas principais diretrizes nacionais e internacionais [11–15].
- Em 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) listou a dapagliflozina como medicamento essencial para o diabetes [16].
- No Sistema Único de Saúde (SUS) a dapagliflozina está incorporada atualmente para pacientes com DM2, doença cardiovascular estabelecida e  $\geq 65$  anos e que necessitam de segunda intensificação de tratamento.

- **Outras agências de avaliação de tecnologia em saúde, como o NICE, vêm ampliando ao longo do tempo a população com diabetes mellitus tipo 2 que pode se beneficiar de dapagliflozina.** Em fevereiro de 2022, o NICE posicionou a dapagliflozina como primeira linha de tratamento para todos os pacientes com DM2 e doença cardiovascular ou risco de doença cardiovascular [17].
- O estudo pivotal DECLARE TIMI com cerca de 17 mil participantes demonstrou a eficácia da dapagliflozina na **redução significativa no risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (HR 0,73, IC95% 0,61-0,88) e do risco de progressão da insuficiência renal em pacientes com DM2 (HR 0,53, IC95% 0,43-0,66), independentemente de fatores como idade, presença de doença cardiovascular (DCV) ou renal estabelecidas no início do estudo** [18].
- A dapagliflozina também demonstrou **eficácia no controle da glicemia e melhora o controle de fatores de risco para complicações do diabetes**, como pressão arterial e peso corporal, reduzindo o impacto da doença a longo prazo [18].
- Com relação à segurança, **a dapagliflozina é um medicamento com bom perfil de tolerabilidade sem diferença versus placebo na frequência de hipotensão**, o que facilita a intensificação do tratamento [18].
- Após a última avaliação pela CONITEC para dapagliflozina na indicação de diabetes mellitus tipo 2, o conhecimento sobre a eficácia dos inibidores de SGLT2 para redução dos eventos cardiorrenais em pacientes com DM2 se solidificaram ainda mais, **reforçando o benefício da dapagliflozina independentemente da idade do paciente e também naqueles pacientes com alto risco e que ainda não desenvolveram doença cardiovascular** [19,20].
- Considerando o cenário atual da dapagliflozina, o presente parecer estuda a ampliação de uso da dapagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.
- As análises econômicas da última avaliação na CONITEC foram atualizadas e incluiu-se a redução de eventos renais que não constavam no modelo econômico avaliados pela CONITEC em 2020. **No modelo de custo-utilidade usando as premissas de desconto do relatório anterior da CONITEC a razão de custo-utilidade foi de R\$ 4.674,15 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY), sendo, portanto, uma tecnologia custo-efetiva, quando considerado o limiar de 1PIB per capita. Já quando adotada a taxa de desconto de 5%, conforme diretrizes, o ICER é de R\$ 17.819,38, sendo igualmente custo-efetivo (limiar de 1 PIB per capita).**
- O valor do impacto orçamentário no primeiro ano foi de R\$ 81.793.349,95 e o acumulado em 5 anos foi de R\$ 462.160.721,79, **sendo que este valor beneficiaria a muitos pacientes e em mais longo prazo, sobretudo por considerar pacientes mais jovens, traria uma redução expressiva dos eventos cardiorrenais**, conforme pode ser visto no modelo de custo-utilidade.
- Nesse contexto, **a dapagliflozina representa uma opção terapêutica de fácil manejo e bom perfil de tolerabilidade**, facilitando a intensificação do tratamento para controle glicêmico e, sobretudo, **devido ao claro benefício de redução de eventos cardiovasculares e renais.**
- **Portanto, a ampliação do acesso à medicação traria um benefício substancial para a população, enquanto reduz o consumo de recursos no SUS a longo prazo.**

## RESUMO EXECUTIVO

### Resumo Executivo do Parecer Técnico-Científico

**Título/pergunta:** Dapagliflozina é eficaz, segura e custo-efetiva na prevenção de desfechos cardiovasculares (CV) em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2)?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**Breve justificativa para a recomendação:** As complicações cardiovasculares e renais possuem elevado impacto na qualidade de vida, sobrevida, uso de recurso de saúde e custos do DM2. No entanto, nenhum tratamento hoje disponível no SUS para tratamento de pessoas com DM2 e idade < 65 anos demonstrou efeito na redução destes eventos. Desta forma, pessoas com DM2 e DCV e com menos de 65 anos ou aqueles com alto risco de DCV não possuem alternativas terapêuticas suficientes para a redução do risco de complicações cardiovasculares e renais, mesmo com o esquema terapêutico disponível atualmente otimizado. Nesse cenário, Forxiga® (dapagliflozina), inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), apresenta-se como opção terapêutica, sendo proposto como uma terapia adicional à terapia padrão em pessoas com DM2.

**População-alvo:** Pessoas com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e:

- Idade ≥ 40-64 anos e doença cardiovascular (DCV) estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%)
- Alto risco de desenvolver DCV, definido como: homens ≥ 55 anos ou mulheres ≥ 60 anos + ao menos um fator de risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia ou tabagismo).

**Tecnologia:** Forxiga® (dapagliflozina) + terapia padrão.

**Comparadores:** Terapia padrão + placebo.

**Local de utilização da tecnologia:** Forxiga® (dapagliflozina) pode ser utilizado em ambiente domiciliar.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Revisão sistemática incluindo artigos publicados até dezembro de 2021 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo que um deles (DECLARE-TIMI) avaliou como desfecho primário os desfechos cardiovasculares (CV) e os outros 5 avaliaram o efeito glicêmico. O estudo DECLARE-TIMI acompanhou 17.160 participantes com DM2 e fator de risco cardiovascular (FRCV) ou doença cardiovascular (DCV) estabelecida por uma mediana de 4,2 anos, investigando desfechos macro e microvasculares de longo prazo da doença. O estudo identificou uma menor incidência de internações por insuficiência cardíaca (HR 0,73, IC95% 0,61-0,88) e no desfecho composto de insuficiência cardíaca e morte cardiovascular (HR 0,83, IC95% 0,73-0,95). Dapagliflozina atingiu o critério de não-inferioridade para o desfecho de segurança MACE (P < 0,001) para a população total de estudo. A incidência do desfecho renal composto (redução de taxa de filtração glomerular [TFG] em ≥40% para <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, DRC terminal ou morte por causa renal), foi significativamente menor em usuários de dapagliflozina (HR 0,53, IC95% 0,43-0,66). Dapagliflozina também apresentou efeitos favoráveis sobre a redução dos FRCV, com diminuição de HbA1c, pressão arterial sistólica (PAS), e peso corporal.

Os outros 5 estudos tinham como objetivo a investigação da dapagliflozina no controle de FRCV e incluíram entre 72 e 964 participantes, com acompanhamento entre 12 e 52 semanas. Os estudos indicaram benefícios na redução de HbA1c, PAS e peso corporal e reforçam a segurança da medicação.

**Qualidade da evidência:**

Todos os ECRs incluídos na revisão sistemática apresentaram baixo risco de viés em análise sistematizada. A análise da qualidade de evidências com a ferramenta GRADE indicou os seguintes achados:

- Morte cardiovascular (CV) ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC): HR 0,83 (0,73 a 0,95); qualidade de evidência moderada.
- Desfecho renal composto: *hazard ratio* (HR) 0,53 (0,43 a 0,66); qualidade de evidência alta.
- HbA1c: redução média de 0,51 (0,43 a 0,58) na HbA1c (%); qualidade de evidência alta.
- Pressão arterial sistólica (PAS): redução média de 2,57 mmHg (1,60 a 3,54); qualidade de evidência alta.
- Peso corporal: redução média de 1,51 kg (0,94 a 2,09); qualidade de evidência alta.

**Síntese de informações econômicas:** O preço proposto para incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde é de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 unidades de 10 mg de Forxiga® (dapagliflozina) mesmo preço atualmente considerado para a indicação de diabetes. O preço proposto representa uma redução considerável do preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS de 18% (R\$ 118,80). Foi realizada uma análise de custo-utilidade entre a adição da dapagliflozina + padrão de tratamento atual do SUS *versus* padrão de tratamento, que estimou uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$ R\$ 17.819,38 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY), considerando a taxa de desconto de 5%. Já quando consideramos a taxa de desconto de 3,5% (mesmo valor adotado anteriormente pela CONITEC), o valor passa a R\$ R\$ 4.674,15/QALY. O valor do impacto orçamentário no primeiro ano foi de R\$ 81.793.349,95 e o acumulado em 5 anos foi de R\$ 462.160.721,79, sendo que este valor beneficiaria a muitos pacientes e em mais longo prazo do que observado no horizonte temporal da análise de impacto orçamentário e traria uma redução expressiva dos eventos cardiorrenais, conforme pode ser visto no modelo de custo-utilidade.

# Sumário

<b>CARTA DE APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
1.1) INTRODUÇÃO .....	13
1.2) FISIOPATOLOGIA .....	13
1.3) EPIDEMIOLOGIA .....	13
1.2.1) Prevalência .....	13
1.2.2) Mortalidade .....	13
1.4) AS COMPLICAÇÕES CARDIORRENAIS NO DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	14
1.3.1) Contexto geral .....	14
1.3.1) Impacto das complicações Cardiovasculares e Renais .....	15
1.3.2) Controle da glicemia e dos fatores de risco para redução dos eventos cardiorrenais .....	16
1.3.3) Risco Residual de Eventos Cardiorrenais .....	18
1.5) MANEJO DOS PACIENTES COM DM2 – EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E DIRETRIZES DE TRATAMENTO .....	18
1.6) NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO SUS ....	23
1.7) DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	24
1.8) Posologia e modo de administração .....	24
1.9) MECANISMO DE AÇÃO .....	24
1.10) Contraindicações e limitações de uso .....	25
1.11) Disponibilidade atual no SUS .....	25
1.12) PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO .....	25
1.13) Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT .....	25
1.14) ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS .....	25
1.15) Objetivos .....	25
1.16) Métodos .....	26
1.17) Estratégia de busca, triagem e seleção de artigos .....	26
Critérios de inclusão e exclusão dos artigos .....	27
Avaliação da qualidade dos artigos .....	27
Qualidade da evidência .....	27
1.18) ARTIGOS SELECIONADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	28
Estudo DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019) [18] .....	29
Cefalu et al., 2015 [74] .....	32
Leiter et al., 2014 [75] .....	32
Weber et al., 2015a [76] .....	33
Weber et al., 2015b [77] .....	33
Zainordin et al., 2020 [78] .....	34
1.19) ANÁLISE DE QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS .....	37
1.20) META-ANÁLISE .....	37
HbA1c .....	37
PAS .....	38
Diferença de peso corporal .....	38
Hipoglicemia .....	38
ITU 39 .....	39
Infecção genital .....	39
1.21) ANÁLISE DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA .....	40
1.22) INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS .....	41
<b>EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES .....</b>	<b>42</b>
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>46</b>
1.23) ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....	46
Desenho do modelo .....	46
Fundamentos do modelo .....	47
Parâmetros .....	47
Resultados .....	55
Análise de sensibilidade probabilística .....	56
Análise de sensibilidade determinística .....	58
1.24) ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	61
População elegível .....	61
Risco de eventos .....	62
Custos .....	63
Market share .....	63



1.25) RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	64
Cenário de <i>market share</i> base .....	64
Cenário Alternativo 1: menor <i>market share</i> .....	65
Análise de sensibilidade determinística.....	66
1.26) RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	67
1.27) CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>

## Figuras

Figura 1: Complicações e Comorbidades associadas ao DM2 .....	14
Figura 3:Distribuição das apresentações iniciais de doenças CV.....	16
Figura 4. Mortalidade por todas as causas em indivíduos com DM2 e/ou doença renal .....	16
Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos para a revisão sistemática .....	28
Figura 6. Desfechos de eficácia do estudo DECLARE .....	30
Figura 7. Efeitos da dapagliflozina no controle de FRCV .....	31
Figura 8. Análise da qualidade metodológica dos artigos segundo a ferramenta RoB-2 .....	37
Figura 9. Meta-análise da diferença de HbA1c, pressão arterial sistólica e peso corporal após o início de dapagliflozina, comparada a placebo .....	38
Figura 10. Meta-análise dos desfechos de segurança hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecção genital .....	39
Figura 11. Gráficos em funil das meta-análises. ....	40
<b>Figura 6. Desfecho primário composto. McMurray, 2019. (3).....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 7. Análise de subgrupo do desfecho primário composto. McMurray, 2019.Erro! Indicador não definido.</b>	
<b>Figura 15. Desfecho primário composto .....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 16. Desfecho primário composto de acordo com subgrupos. ....</b>	<b>45</b>
Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade probabilística. ....	56
Figura 13. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. ....	57
Figura 14. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística. ....	60
Figura 15. Impacto orçamentário no cenário base.....	65
Figura 16. Impacto orçamentário em cenário com menor taxa de incorporação. ....	65
Figura 17. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística .....	66

## Tabelas

Tabela 1: Prevalência de complicações nos pacientes diabéticos no Brasil.....	15
Tabela 2: Proporção de pacientes com DM2 que atingem as metas recomendadas.....	18
Tabela 3: Classes de medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento do DM2 .....	19
Tabela 4: Diretrizes de tratamento do DM2 das Sociedades Médicas Internacionais .....	21
Tabela 5: Diretrizes de tratamento DM2 das Sociedades Científicas Nacionais.....	22
Tabela 6: Ferramenta PICOT utilizada na revisão sistemática .....	26
Tabela 7. Estratégia de busca de artigos .....	26
Tabela 8. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática. ....	29
Tabela 9. Principais desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática .....	35
Tabela 10. Sumário dos resultados e qualidade da evidência.....	41
Tabela 11. Custo de tratamento.....	47
Tabela 12. Custo de possíveis efeitos colaterais.....	49
Tabela 13. Custo de eventos macrovasculares e microvasculares. ....	49
Tabela 14. Custo de acompanhamento de desfechos macrovasculares e microvasculares. ....	51
Tabela 15. Parâmetros de efetividade de tratamento utilizados no modelo.....	52
Tabela 16. Risco de efeitos colaterais e descontinuação por ciclo.....	52
Tabela 17. Parâmetros demográficos e histórico clínico.....	53
Tabela 18. Parâmetros laboratoriais. ....	54
Tabela 19. Decréments de utilidade associados a eventos. ....	54
Tabela 20. Resultados das análises usando premissas semelhantes ao modelo anteriormente avaliado pela CONITEC .....	55
Tabela 21: Resultados considerando taxa de desconto de 5%.....	55
Tabela 22. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística. ....	59
Tabela 23. População incluída na análise de impacto orçamentário.....	61
Tabela 24. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário para estimativa da população candidata ao tratamento. ....	62
Tabela 25. População total de pessoas candidatas ao tratamento, conforme critérios de incorporação. .....	62
Tabela 26. Risco de eventos na análise de impacto orçamentário (por ano).....	63
Tabela 27. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.....	63
Tabela 28. <i>Market share</i> do cenário base e dos cenários alternativos .....	64
Tabela 29. Custo de tratamento com e sem adoção de dapagliflozina no cenário base. ....	64

## Lista de abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIH	Autorização de internação hospitalar
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DAP	Doença arterial periférica
DMA	Diferença média agrupada
DRC	Doença renal crônica
EMA	European Medicines Agency
FA	Fibrilação atrial
FDA	Food and Drug Administration
FR	Fator de risco
FRCV	Fator de risco cardiovascular
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IDF	International Diabetes Foundation
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice tornozelo/braquial
ITU	Infecção do trato urinário
LDL-C	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
MACE	Evento adverso vascular maior
PAS	Pressão arterial sistólica
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
QV	Qualidade de vida
SGLT1	Cotransportador sódio-glicose tipo 1
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose tipo 2
TSR	Terapia de substituição renal
TFG	Taxa de filtração glomerular

# 1. Introdução

Diabetes mellitus (DM) é o termo utilizado para definir distúrbios do metabolismo cujo achado em comum é a hiperglicemia crônica causada pela deficiência na produção de insulina ou pelo distúrbio em sua ação. Pode ser classificado em tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), gestacional (DMG) e outros tipos mais incomuns de DM [21,22].

O DM2 é o tipo mais comum, corresponde a 90 - 95% de todos os casos, tem etiologia multifatorial e os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento são predisposição genética, idade, sobrepeso ou obesidade, sedentarismo, tabagismo e histórico de DMG [23,24].

# 2. Fisiopatologia

O DM2 é uma doença crônica e progressiva caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue e aumento de inflamação subjacente, sua fisiopatologia envolve múltiplos órgãos, incluindo; pâncreas, fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, cérebro, trato gastrointestinal e rins [23].

A fase inicial caracteriza-se por hiperglicemia, originada principalmente pela redução da sensibilidade à ação da insulina em tecidos como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo. Consequentemente, há resposta compensatória do pâncreas, que resulta em hiperinsulinemia [23]. Com a evolução da doença, a hiperglicemia e hiperinsulinemia mantidas resultam em exaustão e declínio progressivo na função das células  $\beta$  pancreáticas, dando origem à deficiência de parcial ou total de insulina, características da doença avançada [23].

A hiperinsulinemia e a hiperglicemia crônicas, contribuem para a inflamação e stress oxidativo associados ao desenvolvimento das complicações da doença como aterosclerose, IC, doença renal, dentre outras [23,25,26].

# 3. Epidemiologia

## 3.1) Prevalência

O diabetes é uma das emergências globais de saúde que mais cresce no século XXI. Dados da *International Diabetes Federation* (IDF), estimam prevalência de 537 milhões de indivíduos com diabetes no ano de 2021 e projeção de atingir 783 milhões até 2045 [3]. Especificamente para o DM2, estima-se que a prevalência global em adultos no ano de 2021 foi de 511 milhões de indivíduos, correspondendo a 9,5% da população mundial nesta faixa etária [3].

O Brasil é o sexto país com maior número de pessoas com diabetes, no mundo, com um total de 15,7 milhões de pessoas com este diagnóstico em 2021, e projeção de atingir 23,2 milhões em 2045 [3].

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 calculou uma prevalência de diabetes autorreferido de 8,3% em pessoas entre 40 e 64 anos, e 19,8% em pessoas com mais de 65 anos [27]. Ao mesmo tempo, uma estimativa do estudo ELSA Brasil estima que a proporção de pessoas com diabetes não diagnosticada é de 50,2% entre mulheres e 51,5% entre homens [28].

## 3.2) Mortalidade

O diabetes é uma das dez principais causas de morte em todo o mundo, e o DM2 é responsável por cerca de 90% de todas as mortes relacionadas ao diabetes [24].

Segundo estimativas da IDF, no ano de 2017, ocorreram aproximadamente quatro milhões de mortes relacionadas ao DM em pessoas com idades entre 20 e 79, representando 10,7% da mortalidade global por todas as causas de pessoas nessa faixa etária [24]. No ano de 2021, a mortalidade relacionada ao DM atingiu 6,7 milhões de indivíduos entre 20-79 anos [3].

No Brasil, estima-se que 9,1% das mortes em 2013 foram atribuíveis ao diabetes, proporção maior em homens (10,5%) do que em mulheres (7,2%) [28]. Quando incluída a estimativa de pessoas com diabetes, porém sem diagnóstico estabelecido, a proporção de mortes atribuíveis à doença aumenta para 15,1% em mulheres e 13,7% em homens [28].

## 4. As complicações Cardiorrenais no Diabetes Mellitus tipo 2

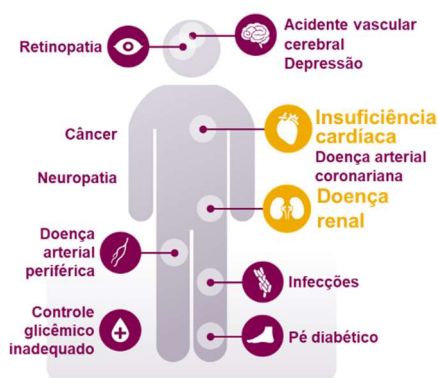
### 4.1) Contexto geral

Os fatores relacionados ao desenvolvimento das complicações do DM2 são diversos, das quais cabe destacar a dificuldade do controle da glicemia e controle das comorbidades consideradas fatores de risco adicionais neste contexto. Adicionalmente, mesmo em pacientes com controle adequado da glicemia e mudança de estilo de vida, ainda se observa risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou renais.

O controle inadequado da glicemia está associado ao maior risco de complicações graves da doença nos pacientes com DM2, incluindo doença cardiovascular (DCV), doença renal crônica (DRC), cegueira e amputações (**Figura 1**).

Apesar do arsenal de medicamentos disponíveis para o controle da glicemia, a otimização do controle da glicemia continua sendo um desafio, sobretudo por requer equilibrar a necessidade de controle glicêmico com o risco de hipoglicemia [7,18,33].

**Figura 1: Complicações e Comorbidades associadas ao DM2**



DM2: Diabetes tipo 2. Adaptado de várias fontes: Diabetes UK 2016 [29], Ryden et al. 2013 [30], Federação Internacional de Diabetes 2017 [24].

Adicionalmente, já se sabe que o risco de eventos cardiorrenais em pacientes com DM2 continua existindo mesmo em pacientes que têm mudança de estilo de vida e controle adequado da glicemia. [23,34]

Os mecanismos responsáveis pelo risco residual dos eventos cardiovasculares e renais nos pacientes com DM2 são diversos e ainda não completamente elucidados. O estudo LOOK-AHEAD demonstrou que a melhora da glicemia e promoção de redução de peso através da mudança de estilo de vida tem múltiplos efeitos metabólicos benéficos, mas não se traduziu na redução de eventos cardiovasculares durante o período de 9,6 anos. De forma semelhante, apenas o controle glicêmico não demonstrou de forma convincente reduzir os eventos cardiovasculares no período de 10 anos, sugerindo que a melhoria da glicemia *per si* no diabetes tipo 2 pode não reduzir o risco residual de eventos cardiovasculares. Um estudo recente com 3.234 participantes demonstrou que nem o uso de metformina e nem mudanças de estilo de vida reduziu os eventos cardiovasculares maiores em pacientes com diabetes [165]. Entretanto, os tratamentos com inibidores do cotransportador sódio/glicose 2 (SGLT2) e os análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1) demonstraram reduzir o risco cardiovascular por mecanismos ainda não totalmente elucidados [10].

A proteção cardiovascular e renal dos iSGLT2 acontece por mecanismos além da redução da glicemia. A proteção cardiovascular é mediada pela redução da pressão cardíaca, pressão sanguínea e perda de peso, com melhora no perfil lipídico, níveis de ácido úrico e processo de cetogênese adaptativo. Já a proteção renal é facilitada pela redução da albuminúria e estresse oxidativo, e retroalimentação tubuloglomerular [35].

As seções a seguir reforçam a frequência e impacto das complicações cardiorrenais (**Seção 1.3.2**) e trazem também as dificuldades na prática clínica para reduzir essas complicações sobretudo devido os desafios para alcançar o controle glicêmico e controle de fatores de risco (**Seção 1.3.3**) e o próprio risco residual (**Seção 1.3.4**).

### Frequência e impacto das complicações Cardiovasculares e Renais

O diagnóstico de DM2 está associado em até o dobro do risco do desenvolvimento de DCV versus àqueles sem a doença. Estima-se que mais de 60% dos pacientes com DM2 desenvolvem complicações macrovasculares, que muitas vezes, estão presentes desde o diagnóstico do DM2 [30]. Comparados com a população geral, tais indivíduos, em geral desenvolvem DCV 14,6 anos antes [25]. Além disso, indivíduos com DM2 e comorbidades cardiovasculares sabidamente apresentam maior risco de mortalidade geral e por causas cardiovasculares [24,25,29,36–38].

No Brasil, um estudo com representatividade nacional avaliou as principais complicações autorreferidas por pacientes com diabetes no Brasil, e as complicações renais e cardiovasculares (Infarto ou AVC) foram reportadas em 12,3% e 7,6%, respectivamente [39].

**Tabela 1: Prevalência de complicações nos pacientes diabéticos no Brasil**

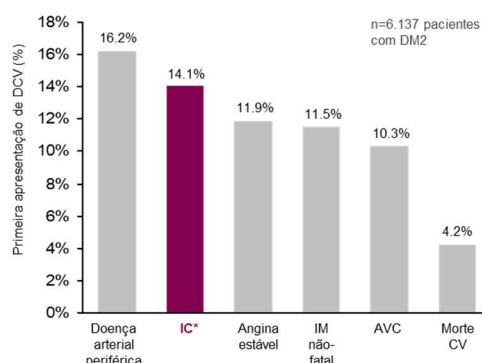
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
<b>Problema na vista</b>	40,2%	34,3%	30,0%	32,1%	32,0%	31,9%
<b>Problema circulatório (periférico)</b>	14,0%	17,0%	12,4%	13,2%	12,9%	13,7%
<b>Problema nos rins</b>	15,1%	15,2%	10,7%	11,5%	14,3%	12,3%
<b>Problema cardiovascular</b>	10,5%	8,2%	6,2%	10,2%	7,5%	7,6%
<b>Úlcera/ferida nos pés</b>	2,9%	6,3%	6,5%	6,6%	4,2%	6,1%
<b>Amputação</b>	0,6%	2,6%	1,2%	2,4%	0,0%	1,6%

Quando avaliadas as hospitalizações nos pacientes com DM2, as complicações cardiovasculares correspondem a principal causa, sendo responsáveis por ~48% das causas de hospitalizações em pacientes com diabetes no Brasil, representando também o maior custo associado [7].

Dentre as complicações cardiovasculares, a insuficiência cardíaca (IC) é uma apresentação precoce e comum nos pacientes com DM2 (Figura 2) [40]. Estudos mostram uma prevalência de IC em pacientes com DM2 de 10 a 30%, enquanto a prevalência de DM2 entre os pacientes com IC é estimada em 30%.

A presença de DM2 está sabidamente associada a um pior prognóstico da IC e consequente aumento das taxas de hospitalização. Apesar dos avanços farmacológicos no manejo da IC, a coexistência de DM2 e IC aumenta o risco de morte por todas as causas e morte cardiovascular, comparadas aos pacientes com IC e sem diabetes [38]. Em meta-análise com 39.505 pacientes com IC, o risco de hospitalizações e a mortalidade foi 28% maior naqueles com DM2 [36]. Este aumento das hospitalizações devido a presença de IC crônica em pacientes com DM2 traz, portanto, um incremento da utilização de recursos em saúde e consequentemente maior custo para o sistema de saúde [41].

**Figura 2: Distribuição das apresentações iniciais de doenças CV**



\*IC pós-IM não foi incluída nesta definição de IC. CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; DM2: diabetes mellitus tipo 2. Fonte: Shah et al. 2015 [40].

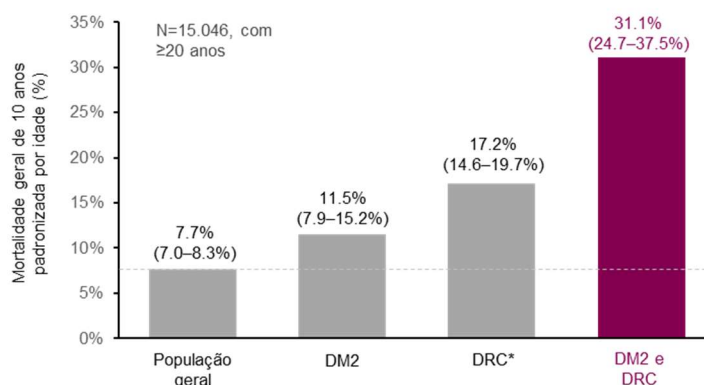
Quanto à complicação renal, cerca de 75% dos pacientes com diabetes desenvolverão doença renal durante a vida [25,29]. Em uma análise de dados do período 2007 a 2012 do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), a prevalência de DRC estágios 3-4 em pacientes com DM2 foi de 20% [42].

Os pacientes com diabetes também demonstraram ser quase três vezes mais propensos a precisar de terapias de substituição renal (TSR), como diálise ou transplante, do que a população em geral, e para aqueles em TSR, a sobrevida tende a ser mais baixas do que para as pessoas sem diabetes [29]. A presença de DRC, mesmo em estágio inicial, foi associado a um risco quase duas vezes maior de mortalidade por todas as causas (HR 1,79) do que pacientes com diabetes sem DRC, com redução na expectativa de vida (14,8 anos para homens e 16,9 anos para mulheres) [43].

No Brasil, segundo informações do censo brasileiro de diálise, o diabetes é a segunda principal causa de diálise (31%) [5].

A doença renal crônica (DRC) está associada a uma alta prevalência de doença cardiovascular (DCV) e deve ser considerada no grupo de maior risco para o gerenciamento dos fatores de risco (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**)

**Figura 3. Mortalidade por todas as causas em indivíduos com DM2 e/ou doença renal**



\*Definido como razão albumina/creatinina urinária  $\geq 30$  mg/g ou TFG  $\leq 60$  ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>  
DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRC: doença renal crônica.

### Controle da glicemia e dos fatores de risco para redução dos eventos cardiorrenais

Embora o controle glicêmico isolado não seja capaz de impedir a ocorrência de complicações, a falha no controle do nível de HbA1c está associada a um risco aumentado de complicações relacionadas ao DM2, incluindo infarto



do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputação ou morte por doença vascular periférica, doença microvascular, IC e extração de catarata [44].

Apesar da evolução expressiva nas opções para o tratamento farmacológico do diabetes observada nos últimos anos, globalmente, há uma falha significativa em atingir as metas no Brasil e em todo o mundo.

A otimização do controle da glicemia é um desafio, pois requer equilibrar a necessidade de controle glicêmico com o risco de hipoglicemia [7,18,33].

As Diretrizes de tratamento recomendam a meta de HbA1c < 7,0% para indivíduos com qualquer tipo de diabetes, para prevenção de complicações crônicas, desde que não incorra em hipoglicemias graves e frequentes.

O programa DISCOVER acompanhou durante 3 anos, 15.992 indivíduos com DM2 em tratamento medicamentoso, onde foram incluídos participantes de 38 países, dentre eles o Brasil [45–48]. Os dados obtidos evidenciaram que 8 em cada 10 pacientes com DM2 em tratamento tinham HbA1c > 7,0% no Brasil [49].

Um estudo nacional que avaliou pacientes com DM1 e DM2, constatou que a prevalência de pacientes com controle glicêmico inadequado foi de 76% [49]. Neste inquérito, os níveis de HbA1c em pacientes com DM2 em uso de insulina se assemelhavam aos encontrados em pacientes com DM1; enquanto os pacientes com DM2 não tratados com insulina foi observada maior prevalência de controle glicêmico adequado quando comparados aos pacientes com DM1 e DM2 (tratados com insulina). Foi evidenciado que indivíduos com DM2 que utilizam insulina apresentaram prevalência de controle glicêmico inadequado semelhante ao encontrado naqueles com DM1, que foi de 90%.

O estudo da Ferramenta de Avaliação da Hipoglicemia (HAT) foi um estudo multinacional realizado em 24 países, não intervencionista que avaliou a taxa de frequência e incidência de hipoglicemia em uma coorte de 27.585 pacientes adultos DM1 e DM2 tratados com insulina [50].

No Brasil, o estudo HAT destacou que eventos hipoglicêmicos são frequentes entre pacientes com diabetes tratados com insulina e, conforme previamente reportado em outros estudos, podem comprometer a adesão do paciente ao tratamento [51]. Em um curto período de observação de 4 semanas, 62% dos pacientes com DM2 relataram pelo menos um evento hipoglicêmico [52].

No período prospectivo, após eventos hipoglicêmicos foram observados fatores e reações dos pacientes que podem dificultar ainda mais o controle glicêmico, como redução da dose da insulina, aumento da ingesta calórica, e evitamento de atividade física.

Na prática clínica, o risco de hipoglicemia é uma barreira para o tratamento ideal do DM2, especialmente no contexto da terapia insulínica [53]. As razões para um pior controle metabólico em pacientes tratados com insulina não são evidentes. Pode-se argumentar que a baixa adesão à insulina e/ou algum grau de inércia para aplicar o melhor regime de tratamento disponível atualmente [51].

Além da insulinização, as sulfoniluréias (SU) estão sabidamente associadas ao aumento da incidência de episódios de hipoglicemia [9]. Em uma meta-análise que avaliou 24 agentes anti-hiperglicemiantes, incluindo dados de 121.914 pacientes, foi evidenciada maior incidência de hipoglicemia para as SUs em relação às demais medicações, no entanto, o risco relativo de hipoglicemia entre as SUs foi menor para a gliclazida.

Quanto ao controle dos fatores de risco, apesar da ligação entre fatores de risco comuns para DM2 e DCV, o controle abrangente dos FRCV nem sempre é alcançado [54].

No estudo DISCOVER, descrito previamente, evidenciou-se que dentre os 14.343 pacientes que iniciaram a terapia hipoglicemiante de segunda linha, apenas 21,5% tiveram o controle ideal de fatores de risco [54].

Uma meta-análise de estudos observacionais entre 2006 e 2017 aponta que o alcance de metas baseadas em evidências em pacientes com DM2, incluindo controle glicêmico, controle da pressão arterial e níveis lipídicos alvo, era globalmente abaixo do ideal (Tabela 2) [55].

**Tabela 2: Proporção de pacientes com DM2 que atingem as metas recomendadas**

Alvo*	Proporção de pacientes atingindo o alvo
HbA1c	42,8%
Pressão arterial	29,0%
LDL-C	49,2%
HDL-C	58,2%
Controle de triglicerídeos	61,9%

\*Os critérios-alvo variaram de acordo com o estudo; por exemplo, o alcance da meta de HbA1c foi medido <6,5% ou <7%

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Fonte: [55].

## Risco Residual de Eventos Cardiorrenais

Em pacientes de DM2 de alto risco CV e naqueles com DCV, evidências acumuladas nos últimos anos, em ensaios que utilizaram anti-hiperglicemiantes mais antigos (diferentes combinações de metformina, sulfoniluréias e insulina) demonstraram que o controle glicêmico otimizado não foi associado à redução das complicações cardiovasculares [58].

Os novos medicamentos, em particular inibidores de SGLT-2 e agonistas GLP-1, demonstraram um efeito consistente da redução do risco de eventos cardiovasculares maiores [59–64]. Vale salientar que, tais estudos foram desenhados especificamente para avaliar os efeitos cardiovasculares dos fármacos isoladamente, portanto os grupos (droga avaliada e placebo) tinham o mesmo padrão de cuidados, portanto o controle da glicemia e demais comorbidades foram obtidos em todos os participantes. Tais evidências trazem dados adicionais ao conceito de que o controle glicêmico isoladamente não é suficiente para redução das complicações macrovasculares e eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DM2, originado dos estudos tradicionais [56,65,66].

Além de seus benefícios sobre o risco de MACE, os inibidores SGLT-2 exibem ações protetoras no rim [67] e, adicionalmente, exercem uma redução robusta e consistente risco de hospitalizações e morte por IC, independentemente da presença de DCV ateroscleróticos estabelecidos [68].

## 5. Manejo dos pacientes com DM2 – Evidências científicas e Diretrizes de Tratamento

O manejo adequado do DM2 tem como base principal a prevenção das complicações da doença, principalmente as cardiorrenais, dado o substancial aumento de risco para o desenvolvimento de DCV e DRC causado pelo DM2 e pelo excesso de morbidade e mortalidade consequentes à presença destas comorbidades nos pacientes com DM2 uma vez estabelecidas, conforme descrito previamente.

Assim como nas demais doenças crônicas, a base do tratamento são as mudanças de estilo de vida (educação alimentar, combate ao sedentarismo e tabagismo), uma vez que contribuem para o controle da glicemia e prevenção de complicações.

Em linha com o robusto corpo de evidências científicas, as diretrizes de tratamento encorajam o controle da glicemia, manejo adequado das comorbidades associadas e combate à inércia terapêutica para prevenção do desenvolvimento de complicações relacionadas ao DM2 [69,70]. Uma vez que o DM2 é uma doença complexa e heterogênea, tratamento adequado das comorbidades (HAS, dislipidemia, alterações do peso) faz parte do manejo adequado destes pacientes, dado o impacto que esses fatores têm no risco do desenvolvimento de DCV [71].

Destaca-se como imperativa, a evolução da abordagem tradicionalmente focada apenas na glicemia para uma abordagem ampla, que contempla necessidades específicas dos pacientes, tais como a presença de doenças de base, como IC e DRC, uma vez que atualmente existem fármacos que melhoram o prognóstico destas patologias independentemente do controle da glicemia e demais fatores de risco [13–15,72,73].

Embora o incentivo ao tratamento precoce provavelmente resulte em um aumento de custo inicial associado ao DM2, o controle efetivo do DM2 significa que os pacientes são menos propensos a apresentar complicações futuras e dispendiosas, que afetam negativamente a qualidade de vida. Portanto, o tratamento precoce pode levar a economia de custos a longo prazo na utilização de recursos de saúde para pacientes com DM2, por meio da prevenção de complicações [74].

[13–15,72,73] Como apontado previamente, a recomendação para a escolha do fármaco, deve ser centrada no paciente, isso significa a consideração não só da eficácia glicêmica, mas também de importantes fatores-chave do indivíduo, tais como [13–15,72,73]:

- 1) Presença de comorbidades como DCV e a presença de indicadores de alto risco (FR) para DCV;
- 2) Presença de DRC e/ou IC;
- 3) Risco de hipoglicemia;
- 4) Efeitos sobre o peso corporal;
- 5) Efeitos colaterais;
- 6) Custo e Preferências do paciente.

A Tabela 3 resume características importantes das classes de medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento do DM2:

**Tabela 3: Classes de medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento do DM2**

	EFICÁCIA	HIPOG.	PESO	INJETÁVEL	CUSTO	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES
<b>Metformina</b>	ALTA	NÃO	NEUTRO	NÃO	BAIXO	Diarreia, náuseas, deficiência de vitamina B12, acidose láctica em pacientes com IRC
<b>ISGLT2</b>	MÉDIA	NÃO	PERDA	NÃO	MÉDIO	Infecção genitourinária, cetoacidose (rara), depleção de volume, gangrena de Fournier (rara)
<b>GLP-1 RA</b>	ALTA	NÃO	PERDA	SIM	ALTO	Náuseas, vômitos, diarreia, relatos de tumores de células C de tireoide em ratos, relatos de pancreatite sem relação causal definida, reações no sítio de aplicação.
<b>IDPP4</b>	MÉDIA	NÃO	NEUTRO	NÃO	MÉDIO	Relatos de pancreatite sem relação causal definida, dor articular, saxagliptina associada ao aumento de risco de IC
<b>Pioglitazona</b>	ALTA	NÃO	GANHO	NÃO	BAIXO	Retenção hídrica, ganho de peso aumento do risco de insuficiência cardíaca, aumento do risco de fraturas, associação com Ca de bexiga (em ratos)
<b>Sulfonilureias</b>	ALTA	SIM	GANHO	NÃO	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia. Gliclazida MR tem menor risco de hipoglicemia
<b>Insulina</b>	ALTA	SIM	GANHO	SIM	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia

Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022 [75].

Uma vez que o DM2 é uma doença progressiva, a manutenção de alvos glicêmicos com monoterapia é muitas vezes possível por apenas alguns anos, após a qual a terapia combinada é necessária. As recomendações para a intensificação do tratamento para pacientes que não cumprem metas de tratamento não devem ser adiadas [72].

Em adultos com diabetes tipo 2, a meta recomendada de HbA1c é < 7% e níveis mais elevados em idosos frágeis e pacientes com maior risco de hipoglicemia.

O consenso entre as diferentes diretrizes é que a metformina deve ser usada como terapia inicial e adição de terapias complementares (dentro de 3 meses de tratamento se a meta glicêmica não for atingida) para gerenciar o risco de complicações [13–15,72,73].

De forma geral, a eficácia glicêmica de terapias inovadoras não-insulínicas adicionados à terapia inicial com metformina varia de 0,7-1,0% de redução da HbA1c, conforme sugerido em meta-análises comparativas [76,77].

O critério prioritário para seleção da medicação a ser adicionada ao tratamento inicial com metformina deve ser baseada nas características clínicas do paciente, incluindo a presença de DCV estabelecida e outras comorbidades, como IC e DRC, além de eficácia, perfil de tolerabilidade e segurança (particularmente hipoglicemia e ganho de peso), preferências do paciente e custo (59).

Para pacientes com DCV estabelecida ou indicadores de alto risco para DCV (idade  $\geq 55$  anos, hipertrofia ventricular esquerda ou estenose  $>50\%$  em artéria coronariana, carótida, ou de extremidade inferior), IC ou DRC, um inibidor de SGLT2 ou agonista GLP-1 é recomendado como parte do regime de redução de glicose independente do uso de metformina e da A1C [13,78,79].

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes orienta que a decisão do uso do segundo agente antidiabético seja individualizada, considerando eficácia, risco de hipoglicemia, proteção cardiovascular, proteção renal, efeito sobre o peso, tolerabilidade, custo, potenciais efeitos adversos e preferência do paciente [80].

Em relação ao manejo de complicações cardiovasculares e renais, a Diretriz da SBD traz orientações em prevenção primária (itens a,d) e secundária (itens b,c,e) descritas abaixo [80]:

- a. Em adultos não gestantes com DM2, sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, inibidores do SGLT2 devem ser considerados para redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos;
- b. Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, é recomendado o uso de um inibidor do SGLT2 ou agonistas do receptor GLP-1 (com benefício cardiovascular comprovado), associado à metformina, independentemente dos níveis de HbA1c, para reduzir eventos cardiovasculares;
- c. Inibidores do SGLT2 estão recomendados como medicação inicial para pessoas com DM2 e insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ( $FE \leq 40\%$ ), de forma associada à metformina, para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, morte de causa cardiovascular e melhora do controle da hiperglicemia;
- d. Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença renal estabelecida, um inibidor do SGLT2, com benefício renal comprovado DEVE SER CONSIDERADO para a proteção da perda de função renal;
- e. No tratamento do DM2 e DRD com TFG 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou albuminúria  $> 200$  mg/g, É recomendado o uso de inibidores do SGLT2 para reduzir a progressão para doença renal terminal e morte;

A Diretriz Luso-Brasileira baseada em evidências para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 traz recomendações originadas de um painel conjunto de quatro sociedades de endocrinologia do Brasil e Portugal, com objetivo de atender às demandas do contexto atual de gestão do DM2, onde a prevenção cardiovascular e renal tornou-se meta importante a ser alcançada [14].

A modificação do estilo de vida é recomendada em todas as fases do tratamento.

Em pacientes recentemente diagnosticados sem complicações cardiovasculares ou renais, a metformina na monoterapia é a primeira escolha de tratamento quando o HbA1c é de 6,5 a 7,5%.

Quando o HbA1c é de 7,5 a 9,0%, recomenda-se a terapia dupla, incluindo metformina, uma droga antidiabética de primeira linha (SGLT2i ou GLP-1RA), devido aos seus benefícios cardiovasculares e renais.

Dado que o grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes com DM2 advém de complicações preveníveis, tais como as cardiovasculares e renais, este documento recomenda que as classes de antidiabéticos com comprovado benefício em tais desfechos (iSGLT2 e a GLP-1) sejam preconizados no momento da intensificação terapêutica mesmo nos pacientes com DM2 sem complicações cardiovasculares ou renais estabelecidas. Portanto, recomendam uso dos agentes com benefícios cardiovasculares e renais não apenas em pacientes com estas doenças já diagnosticadas (prevenção secundária) mas desde o início do tratamento do DM2 (prevenção primária) [14].

As Tabela 4 e Tabela 5 destacam recomendações sobre o alvo glicêmico e as principais atualizações no tratamento medicamentoso, publicadas pelas principais Diretrizes das Sociedades Médicas Internacionais e Nacionais nos últimos anos [13–15,72,73].

**Tabela 4: Diretrizes de tratamento do DM2 das Sociedades Médicas Internacionais**

Diretriz	HbA1c alvo	Manejo farmacológico recomendado
<b>2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [11]</b>	<7%	<p>A metformina é a medicação inicial para baixar a glicose preferida para a maioria das pessoas com DM2.</p> <p><b>Anteriormente (2018) recomendamos que, nos pacientes com DM2, a presença de DCV estabelecida fosse uma indicação convincente para o tratamento com um agonista receptor GLP-1 ou inibidor SGLT2.</b></p> <p><b>Agora sugerimos ainda o seguinte (2019):</b></p> <p><b>Em indivíduos com DM2 e alto risco, a decisão de tratar com agonista receptor GLP-1 ou inibidor SGLT2 para reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE), hospitalização por IC ou progressão de DRC deve ser considerada independentemente da meta de HbA1c.</b></p>
<b>(2020) Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management [73]</b>	<6,5%	A terapia de primeira linha geralmente inclui metformina e modificação abrangente do estilo de vida.
	>6,5%	<b>Independente do controle glicêmico, se paciente com DCV estabelecida ou alto risco de DCV ou DRC, recomenda-se inibidores SGLT2 ou análogos GLP-1.</b>
<b>(2022) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes [13]</b>	<7%	<p>A terapia de primeira linha geralmente inclui metformina e modificação abrangente do estilo de vida.</p> <p><b>Entre os indivíduos com DM2 e DCV estabelecida ou indicadores de alto risco cardiovascular, doença renal estabelecida ou insuficiência cardíaca, um inibidor SGLT2 e/ou análogo GLP-1 com benefício de doença cardiovascular demonstrado é recomendado como parte do regime de redução da glicose e redução abrangente do risco cardiovascular, independente da meta de HbA1C.</b></p>

Fontes: American Diabetes Association 2019 [11], Garber et al. 2019 [73], American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022 [13]

**Tabela 5: Diretrizes de tratamento DM2 das Sociedades Científicas Nacionais**

Diretriz	HbA1c alvo	Manejo farmacológico recomendado
(2020) Diretriz Luso-Brasileira baseada em evidências sobre o manejo da hiperglicemia no Diabetes Mellitus tipo 2 [14]	<7%	<p>A metformina é a medicação inicial para baixar a glicose preferida para a maioria das pessoas com DM2.</p> <p>HbA1c entre 7,5 – 9,0%, não gestantes, sem DCV ou doença renal estabelecida, a terapia dupla com metformina mais um inibidor SGLT2 ou análogo GLP-1 é recomendada para redução de eventos cardiovasculares e proteção renal.</p> <p>DM2 e DCV estabelecida, recomenda-se a combinação de metformina com um inibidor de SGLT2 ou um GLP1-RA para reduzir eventos cardiovasculares e melhorar o controle da glicemia.</p> <p>DM2 e IC com fração de ejeção reduzida (&lt; 40%), recomenda-se terapia combinada, incluindo metformina e SGLT-2i, para reduzir a mortalidade cardiovascular, internações por IC e melhorar o controle da glicemia.</p> <p>Em pacientes DM2 com DRC leve a moderada, a terapia dupla com metformina e um SGLT2i é recomendada para atenuar a perda da função renal, prevenir doença renal em estágio terminal, reduzir a mortalidade por causas renais e melhorar o controle da glicemia.</p>
(2021) Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes [80]	< 7,0%	<p>A terapia de primeira linha geralmente inclui metformina e modificação abrangente do estilo de vida.</p> <p>Em adultos DM2, sem DCV estabelecida, inibidores do SGLT2 devem SER CONSIDERADOS para redução de eventos cardiovasculares;</p> <p>Em adultos DM2, sem doença renal estabelecida, um inibidor do SGLT2, com benefício renal comprovado DEVE SER CONSIDERADO para a proteção da perda de função renal;</p> <p>Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, é RECOMENDADO o uso de um inibidor do SGLT2 ou agonistas do receptor GLP-1, associado à metformina, independentemente dos níveis de HbA1c, para reduzir eventos cardiovasculares;</p> <p>Inibidores do SGLT2 estão RECOMENDADOS como medicação inicial para pessoas com DM2 e insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (FE ≤ 40%), de forma associada à metformina, para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, morte de causa cardiovascular e melhora do controle da hiperglicemia;</p> <p>No tratamento do DM2 e DRD com TFG 30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou albuminúria &gt; 200 mg/g, É RECOMENDADO o uso de inibidores do SGLT2 para reduzir a progressão para doença renal terminal e morte;</p>

Fontes: Bertolucci, 2020 [14], Silva Filho, 2021 [80]

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para DM2

As opções farmacológicas disponíveis atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS) consistem em metformina, sulfoniureias (glibenclamida e gliclazida) inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), cuja medicação utilizada no SUS é a dapagliflozina, assim como as insulinas NPH e regular [71].

A metformina é tipicamente indicada como primeira opção medicamentosa para o DM2, com posologia variando de 1000 mg a 2550 mg por dia [21]. A medicação possui diversas vantagens, pois além do controle glicêmico, está associada à diminuição do peso, controle do perfil lipídico, e pode ser utilizado em pré-diabéticos para prevenir ou retardar sua evolução para diabetes [21].

As sulfonilureias são antigas medicações utilizadas para o controle glicêmico em pacientes com diabetes, agindo através do estímulo direto à secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas [82]. Por estimularem o aumento de insulina, possuem como desvantagens o ganho ponderal e o aumento no risco de hipoglicemia. As sulfonilureias são contraindicadas durante a gestação, em pacientes com disfunção renal ou hepática graves, com exceção da gliclazida de liberação prolongada, que pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada [71]. No SUS, as sulfonilureias são em geral indicadas como medicação para primeira intensificação medicamentosa em pacientes que já fazem uso de metformina [71]. Apesar do melhor controle glicêmico e redução no risco de complicações microvasculares [56], as sulfonilureias possuem desvantagens importantes nos cuidados ao diabetes. Além do aumento no risco de hipoglicemia e ganho ponderal de peso, diversos estudos indicam uma associação

entre o uso de sulfonilureias e um aumento no risco de doenças cardiovasculares e morte por eventos cardiovasculares [83–85].

As insulinas estão indicadas para o tratamento de hiperglicemia quando há falha com o tratamento farmacológico via oral, nas situações de hiperglicemia marcada ( $HbA1c >10\%$  ou glicemia de jejum  $\geq 300$ ), sintomas de hiperglicemia aguda, ou intercorrências médicas e internações hospitalares [71]. Os tipos de insulina disponíveis no SUS são NPH e regular, com dose total em geral variando de 0,5 a 1,5 unidades/kg/dia [71]. A insulina estimula a entrada de glicose do sangue para os tecidos celulares, como músculos e tecido adiposo, possuindo, portanto, como principais efeitos colaterais a hipoglicemia e o ganho de peso ponderal. O ganho de peso varia de 3 a 9 kg no primeiro ano, podendo ser um fator importante que dificulta o controle de FRCV [86].

## **6. Necessidades médicas não atendidas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no SUS**

O diabetes é uma das doenças não transmissíveis mais prevalentes em todo o mundo, apresentando uma carga significativa de saúde pública com base em sua crescente incidência, morbidade, mortalidade e custos econômicos [3,7] e as DCV em pacientes com DM2 contribuem para um alto ônus econômico para o sistema de saúde [24,87]. Apesar das estratégias de manejo atuais disponíveis, as complicações ainda são comuns em pacientes com DM2 [25].

No Brasil, é evidente o impacto das complicações cardiovasculares e renais para os pacientes e para o sistema de saúde, uma vez que quase metade (48%) dos custos hospitalares relacionados ao DM2 são devido a complicações cardiovasculares. E ainda, de acordo com o Censo Brasileiro de Diálise, o diabetes é a segunda principal causa de diálise (31%), perdendo apenas para a hipertensão arterial sistêmica (32%) [7].

Os fatores relacionados ao desenvolvimento das complicações do DM2 são diversos, das quais cabe destacar a dificuldade do controle da glicemia e das comorbidades consideradas fatores de risco adicionais neste contexto.

Dentre as dificuldades no controle da glicemia destaca-se o desafio da intensificação do tratamento, pois requer equilibrar a necessidade de controle glicêmico com o risco de hipoglicemia, especialmente no contexto da terapia insulínica [9,50].

O estudo HAT [88] - *Hypoglycemia Assessment Tool* (Ferramenta de Avaliação da Hipoglicemia) foi um ensaio não intervencionista, multinacional, realizado em 24 países, que avaliou a taxa de frequência e incidência de hipoglicemia em uma coorte de 27.585 pacientes adultos DM1 e DM2 tratados com insulina.

No Brasil, o estudo da HAT evidenciou que no curto período de observação de 4 semanas, 62% dos pacientes DM2 relataram pelo menos um evento hipoglicêmico [89]. A reação mais frequente após eventos hipoglicêmicos foi o aumento da ingesta calórica e monitorização glicêmica, realizada por 51% pacientes com DM2. Adicionalmente, foi descrita redução da dose da insulina, aumento da procura dos serviços de saúde (consulta com médico/enfermeiro) e evitamento da atividade física. Destacou, portanto, que eventos hipoglicêmicos são frequentes entre pacientes com DM2 em uso de insulina e podem comprometer o controle da glicemia e a adesão ao tratamento.

Em relação aos fatores na história natural do DM2 relacionados ao desenvolvimento das complicações, as evidências até o momento indicam que o controle glicêmico isoladamente não demonstrou de forma convincente reduzir os eventos cardiovasculares, principalmente nos pacientes com maior tempo de diagnóstico e naqueles com DCV, sugerindo que os pacientes com DM2 ainda apresentam risco residual de eventos cardiovasculares a despeito da melhora da glicemia.

Nesse contexto, são necessárias novas opções terapêuticas que que reduzam o risco residual de complicações cardiovasculares e renais nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem aumentar o risco de hipoglicemia. ,.

Os inibidores de SGLT2 apresentam-se como uma opção com bom perfil de tolerabilidade e fácil manejo, facilitando a intensificação do tratamento e controle glicêmico em pacientes com DM2. Além disso, demonstraram uma redução do risco residual de complicações cardiovasculares e renais por mecanismos além do controle glicêmico.

Atualmente, apenas uma pequena parcela dos pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular têm acesso a um inibidor de SGLT2.

## 7. Descrição da tecnologia proposta

Embora a importância do controle glicêmico para proteção microvascular tenha sido demonstrada para pacientes com DM2, não há evidências bem estabelecidas de seu papel na redução do risco CV em pacientes já com DCV [90].

Dapagliflozina coloca-se como uma medicação com múltiplos benefícios no tratamento do DM2. Além da redução na glicemia e HbA1c, características comuns a outros hipoglicemiantes, dapagliflozina possui capacidade de otimizar o controle de FRCV (hipertensão e peso corporal), além de atuar na prevenção de progressão para DRC e IC.

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a dapagliflozina como medicamento essencial com indicação para o tratamento de DM2, ressaltando a relevância da medicação no combate às necessidades não atendidas no tratamento de DM2 [16,91].

Forxiga® (dapagliflozina) é um iSGLT2 que possui registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2013, com renovação realizada em 2017 [92,93], sendo indicado para:

- Tratamento de DM2 em monoterapia ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como adjuvante a dieta e exercícios, para melhora do controle glicêmico;
- Prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com DM2;
- Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos.
- Tratamento da doença renal crônica [92,94];

### 7.1) Posologia e modo de administração

Recomenda-se o uso de Forxiga® (dapagliflozina) na dose de 10 mg uma vez ao dia por via oral, para todas as indicações aprovadas, a qualquer hora do dia e independente de refeições [92].

## 8. Mecanismo de ação

Forxiga® (dapagliflozina) é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do co-transportador de Sódio e Glicose tipo 2 (SGLT2), que melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2 e promove benefícios cardiovasculares [92].

SGLT2 é expresso seletivamente nos rins. A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é ~ 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose.

A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Forxiga® (dapagliflozina), portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o que se acredita aumentar a retroalimentação no túbulo glomerular e reduzir a pressão intraglomerular.

A dapagliflozina melhora tanto os níveis de glicose em jejum como pós-prandiais por redução da reabsorção da glicose renal levando a excreção urinária do excesso de glicose. Essa excreção de glicose (efeito glicosúrico) é observada após a primeira dose, continua ao longo do intervalo de 24 horas entre doses e se mantém ao longo de todo o tratamento.

A quantidade de glicose removida pelo rim por esse mecanismo é dependente da concentração de glicose no sangue e da TFG. Assim, em sujeitos com glicose sanguínea normal e/ou um baixo nível de TFG, a dapagliflozina apresenta baixa propensão para causar hipoglicemia, já que a quantidade de glicose filtrada é pequena e pode ser reabsorvida pelos transportadores SGLT1 e SGLT2 desbloqueados.



A dapagliflozina não prejudica a produção normal endógena de glicose em resposta à hipoglicemia, pois age independentemente da secreção e da ação da insulina.

Os efeitos secundários adicionais da inibição do SGLT2 pela dapagliflozina incluem redução modesta da pressão sanguínea, redução de peso e aumento do hematócrito [92]. A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos, conforme demonstrado pela DXA e RNM. Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardiovascular.

### **8.1) Contraindicações e limitações de uso**

Forxiga® (dapagliflozina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula.

Forxiga® (dapagliflozina) não é indicado para uso por pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e não deve ser utilizado para o tratamento de cetoacidose diabética.

### **8.2) Disponibilidade atual no SUS**

Atualmente, Forxiga® (dapagliflozina) está indicada e disponível no SUS desde novembro de 2020 como opção terapêutica para tratamento de diabetes em pacientes com DM2 com TFG > 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia, ou não controlados com uso de metformina e intolerantes ao tratamento com sulfonilureias. [98].

## **9. Preço proposto para incorporação**

O demandante propõe o preço de dapagliflozina 10 mg de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 comprimidos. Esse valor é menor que o PMVG de 18% (R\$118,80).

### **9.1) Posicionamento proposto para dapagliflozina no PCDT**

Ampliação do uso de dapagliflozina para pacientes com DM2 com necessidade de intensificação medicamentosa para controle glicêmico em terapia com metformina e sulfonilureia, ou após intolerância a um ou ambos estes medicamentos, quando: 40-64 anos com presença de doença cardiovascular estabelecida\*; ou homens com DM2 acima de 55 anos ou mulheres acima de 60 anos com um ou mais fatores de risco cardiovasculares\*\*.

\*Doença cardiovascular definida como a presença de ao menos um dos seguintes: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%.

\*\*Fatores de risco cardiovasculares definidos como: dislipidemia; histórico de tabagismo; ou diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

Os critérios utilizados para definição de doença cardiovascular estabelecida são os mesmos já definidos no PCDT de diabetes atual e quanto à definição de fatores de risco cardiovascular, são os mesmos do estudo pivotal que avaliou a eficácia de dapagliflozina (DECLARE TIMI) [18]

## **10. Análise das evidências**

### **10.1) Objetivos**

O objetivo principal da análise de evidências foi investigar a efetividade de dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida ou com elevado risco CV na prevenção de

desfechos CV. Como objetivos secundários, investigou-se a efetividade de dapagliflozina no controle de fatores de risco para DCV e incidência de efeitos colaterais.

### 10.2) Métodos

Foi desenvolvida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados seguida de meta-análise. A revisão sistemática utilizou a ferramenta PICOT para guiar a seleção de artigos (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**), sendo realizada em março de 2022.

Tabela 6: Ferramenta PICOT utilizada na revisão sistemática

População	Pacientes com DM2 em tratamento medicamentoso e alto risco de evento CV
Intervenção	Dapagliflozina 10 mg por dia adicionada a outros antidiabéticos em uso prévio*
Comparador	Placebo com manutenção de outros antidiabéticos em uso prévio*
Desfecho	Morte, MACE Hospitalizações por insuficiência cardíaca Complicações de diabetes (IM, AVC, insuficiência renal aguda, progressão de insuficiência renal crônica) Controle de FRCV (média de redução de HbA1c, peso corporal e pressão arterial) Efeitos colaterais de tratamento (hipoglicemia, ITU, infecção genital, amputações, cetoacidose)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

\*Excluídos estudos cujo tratamento de uso prévio inclui apenas alternativas não disponíveis no SUS. Medicamentos disponíveis no SUS: metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH, insulina regular.  
DM2: diabetes mellitus tipo 2; MACE: eventos adversos maiores cardiovasculares; IM: infarto do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; FRCV: fatores de risco cardiovasculares; ITU: infecção do trato urinário.

### 10.3) Estratégia de busca, triagem e seleção de artigos

A partir dos objetivos e da estrutura PICOT, foram elaboradas as estratégias de busca utilizando descritores MeSH e termos livres.

Tabela 7. Estratégia de busca de artigos

Base de dados	Estratégia de busca	Títulos localizados
Medline via Pubmed	"dapagliflozin"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract])	434
Lilacs	(Ensaio Clínico [Tipo de publicação] OR Ensaio Clínico Randomizado [Tipo de publicação]) AND dapagliflozina [Palavras]	0
Cochrane	#1: MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees #2: (Dapagliflozin): ti,ab,kw #3: (Randomized controlled trial):pt #4: (Controlled clinical trial):pt #5: #3 OR #4 #6: #1 AND #2 AND #5	229

Foram identificadas 663 publicações nas bases consultadas. Após remoção das publicações duplicadas, 454 artigos foram selecionados para avaliação através da leitura de títulos e resumos. Esta fase resultou na triagem positiva de 53 artigos, que foram lidos por completo. Na leitura completa, foram excluídos 46 artigos, com justificativas disponíveis no Anexo 1.

A extração de dados foi conduzida em uma planilha previamente validada pelo grupo de pesquisa. Os desfechos sem registro no artigo publicado foram buscados no material suplementar, publicações adicionais do mesmo estudo e na plataforma de registro de protocolos de estudos (clinicaltrials.gov). As análises do tipo intenção para tratar foram preferidas. Quando não disponíveis, foram realizadas as extrações de dados com análise *per protocol*.

O processo de triagem dos artigos, leitura completa, e extração de dados, foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, com discordâncias sendo mediadas por um terceiro pesquisador.

#### **10.4) Critérios de inclusão e exclusão dos artigos**

Foram incluídos estudos que atendessem às seguintes características:

- ECRs envolvendo pacientes adultos com DM2 utilizando dapagliflozina;
- Comparação direta ou indireta com placebo adicionado à terapia padrão

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos sem grupo comparador, estudos com desfechos substitutos e tamanho amostral.

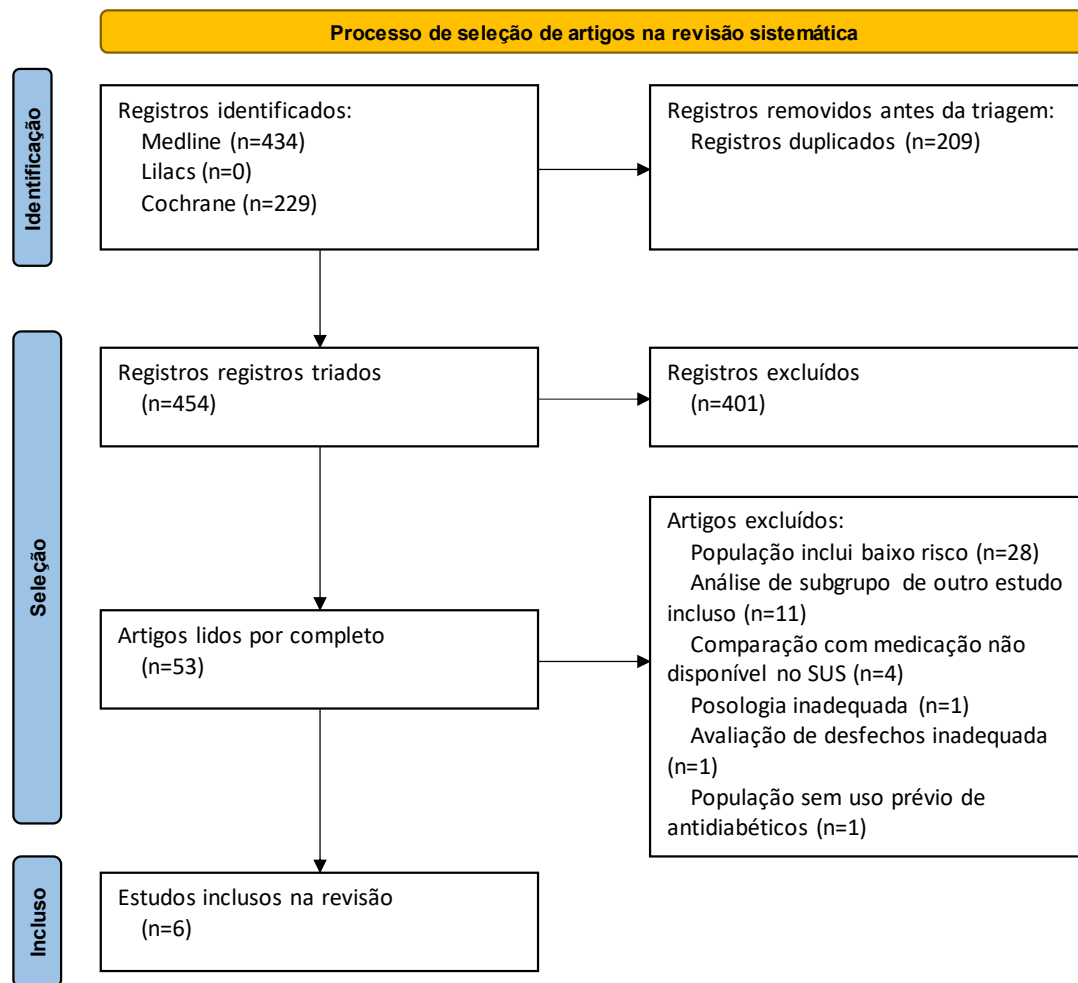
#### **10.5) Avaliação da qualidade dos artigos**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [99], os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) [100].

#### **10.6) Qualidade da evidência**

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [101], sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [102].

**Figura 4. Fluxograma de seleção de artigos para a revisão sistemática**



## 11. Artigos selecionados na revisão sistemática

Foram selecionados 6 artigos. Dentre eles, Wiviott, 2019 [3], o estudo DECLARE TIMI avaliou a redução de desfechos cardiovasculares e os outros 5 artigos avaliaram a redução da glicemia como desfecho primário (Tabela 8). Cada um dos artigos são descritos abaixo e para avaliação da dapagliflozina na redução da glicemia e dos fatores de risco conduziu-se uma meta-análise.

**Tabela 8. Características dos estudos inclusos na revisão sistemática.**

Autor, data	Tipo de estudo	País	Tempo de seguimento	Número de participantes
Wiviott, 2019 [3][3]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, controlado por placebo	Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canada, China, República Tcheca, França, Hong Kong, Hungria, Índia, Israel, Itália, Japão, Mexico, Holanda, Filipinas, Polônia, Coreia do Sul, Romênia, Rússia, Eslováquia, África do Sul, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia, UK, USA, Vietnam	5 anos	17.160
Cefalu, 2015 [103]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, controlado por placebo	Europa, Ásia, Estados Unidos, Canada, Argentina	52 semanas	807
Leiter, 2014 [104]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, controlado por placebo	Estados Unidos, Canadá, Austrália, Chile, Argentina, Europa	52 semanas	964
Weber, 2015a [105]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, controlado por placebo	Estados Unidos, Canadá, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Hungria, Índia, México, Peru, Polônia, Romênia, Rússia, Espanha	12 semanas	613
Weber, 2015b [106]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, multinacional, controlado por placebo	Austrália, Canadá, Colômbia, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Hungria, Índia, Irlanda, México, Polônia, Puerto Rico, Romênia, Reino Unido, Estados Unidos	12 semanas	449
Zainordin, 2020 [107]	ECR de fase III, duplo-cego, multicêntrico, cruzado, controlado por placebo	Malásia	12 semanas	72

ECR: ensaio clínico randomizado.

### 11.1) Estudo DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019) [18]

O estudo de Wiviott et al., 2019, consiste na publicação principal do estudo DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e multinacional, que teve como objetivo primário, avaliar a segurança cardiovascular da dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou com fatores de risco (Clinical trial reg n. NCT01730534). Foram elegíveis os pacientes com 40 anos ou mais, que tinham DM2 (HbA1c 6,5-12,0%, TFG  $\geq$ 60 ml/min), e que tinham múltiplos FRCV ou que já possuíam DCV estabelecida. O critério utilizado para a definição de múltiplos FRCV foi em homens possuir 55 anos de idade ou mais e em mulheres 60 anos ou mais e possuir um ou mais FRCV tradicionais, incluindo hipertensão, dislipidemia, ou uso de

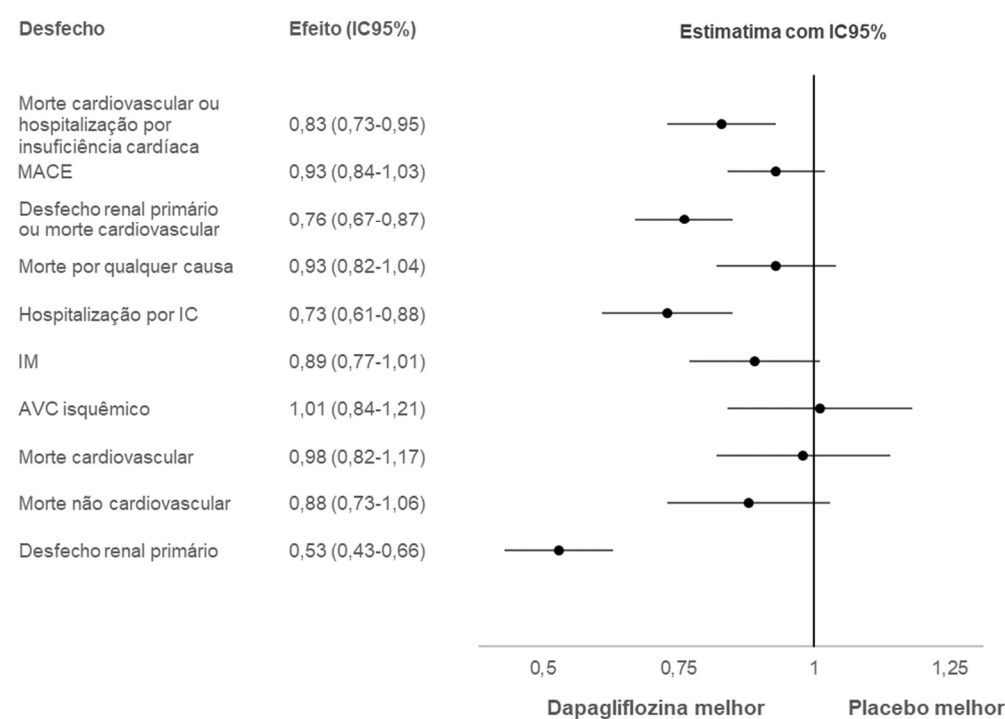
tabaco. Todos os pacientes faziam tratamento prévio para DM2 com medicações de uma das seguintes classes: insulina, metformina, sulfonilureia, inibidores da DPP-4 ou análogos do GLP-1.

A amostra foi composta por 8.582 participantes randomizados para o grupo intervenção (dapagliflozina 10 mg/dia) e 8.578 participantes randomizados para o grupo controle (placebo). De acordo com as informações do início do estudo, os participantes tinham em média 64 anos, 37% deles eram do sexo feminino, 10% possuíam histórico de insuficiência cardíaca, a média de HbA1c foi de 8,3% e a mediana de duração prévia da diabetes foi de 11 anos. Entre os critérios de inclusão, 40,6% foram selecionados por possuírem DCV estabelecida, e 59,4% por possuírem múltiplos FRCV. Os participantes foram seguidos por uma mediana de 4,2 anos, totalizando 69.547 pacientes-ano. O estudo investigou como desfechos primários eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) e morte cardiovascular ou internações para insuficiência cardíaca.

Entre os desfechos cardiovasculares, dapagliflozina resultou em uma taxa menor de internações por insuficiência cardíaca (HR 0,73, IC95% 0,61-0,88), e no desfecho composto de internações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular (*hazard ratio* [HR] 0,83, IC95% 0,73-0,95), porém sem apresentar diferença estatisticamente significativa na morte cardiovascular (HR 0,98, IC95% 0,82-1,17). O benefício de redução de internações por insuficiência cardíaca foi semelhante entre os subgrupos de pacientes. Dapagliflozina atingiu o critério de não-inferioridade para MACE (P <0.001), não havendo diferença estatisticamente significativa na diferença de mortalidade (HR 0,93, IC95% 0,82-1,04) na população total de estudo.

Dapagliflozina apresentou benefício na redução de risco do desfecho cardiorenal, definido como uma redução  $\geq 40\%$  na TFG para TFG <60 ml/min/m<sup>2</sup>, doença renal terminal, morte renal (definida como morte após a recusa por um paciente ou médico em realizar terapia de substituição renal) ou morte cardiovascular. A incidência do desfecho renal composto foi de 4,3% no grupo da dapagliflozina, comparada a 5,6% no grupo placebo (HR 0,76, IC95% 0,67-0,87).

**Figura 5. Desfechos de eficácia do estudo DECLARE**



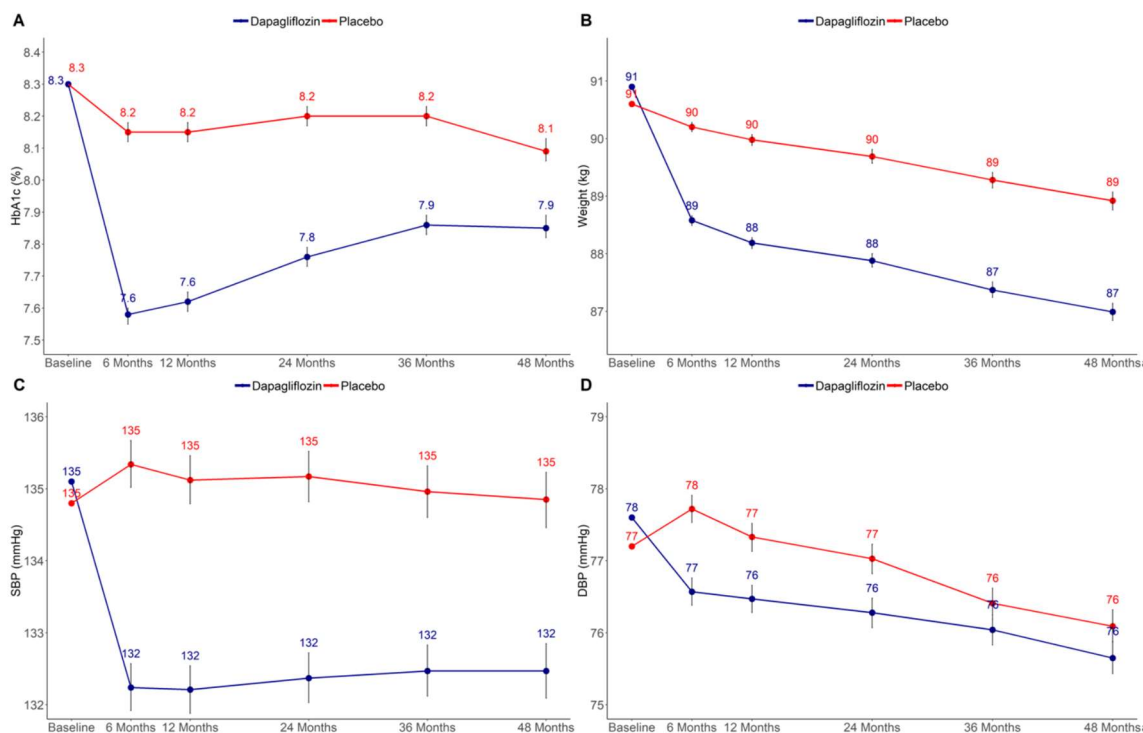
IC95%: intervalo de confiança de 95%; MACE: evento adverso vascular maior; IC: insuficiência cardíaca; IM: infarto do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Fonte: Adaptado de Wiviott, 2019 [18]

Dapagliflozina apresentou efeitos favoráveis sobre os FRCV, com uma diminuição dos níveis de HbA1c ao longo do estudo entre os grupos comparado ao grupo placebo (0,42%, IC95% 0,40-0,45). A diferença de redução de peso entre os grupos foi de 1,8 kg (IC95% 1,7-2,0), enquanto a diferença na redução de PAS foi de 2,7 mmHg (IC95% 2,4-3,0) e de PAD 0,7 mmHg (IC95% 0,6-0,9).

Como desfechos de segurança, o estudo indicou uma frequência menor de descontinuação do tratamento no grupo dapagliflozina, e frequência menor de eventos adversos graves, hipoglicemia, insuficiência renal aguda e câncer de bexiga. Houve um aumento na frequência de cetoacidose (0,3% vs. 0,1%, HR 2,18, IC95% 1,10-4,30) e infecções genitais (0,9% vs. 0,1%, HR 8,36, IC95% 4,19-16,68), embora apenas quatro casos tenham sido reportados como efeitos adversos graves. A ocorrência de gangrena de Fournier foi reportada em cinco casos no grupo placebo e um caso no grupo dapagliflozina.

**Figura 6. Efeitos da dapagliflozina no controle de FRCV**



Weight: peso; SBP: pressão arterial sistólica; DBP: pressão arterial diastólica; months: meses; baseline: início.

#### Principais subanálises do estudo DECLARE

O estudo DECLARE possui diversas subanálises e as mesmas não foram incluídas em nossa revisão sistemática. Porém, destacamos a seguir duas importantes subanálises, a primeira que reforça a eficácia de dapagliflozina na prevenção primária em pacientes com fatores de risco e ainda sem DCV estabelecida que levou a inclusão em bula da indicação de dapagliflozina para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Já a segunda subanálise reforça o benefício de dapagliflozina na redução de MACE para pacientes com IM prévio.

Cahn et al., 2021, realizaram uma análise *post hoc* do estudo DECLARE incluindo pessoas com FRCV, sem DCV estabelecida, consistindo em 10.193 participantes [8]. A análise aponta que um benefício semelhante em pessoas incluídas por FRCV ou DCV estabelecida, havendo semelhante redução no risco de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,84, IC95% 0,67-1,04) e no desfecho renal (HR 0,51, IC 95% 0,37-0,69), não diferindo significativamente de pessoas com DCV (*P* interação=0,99 e 0,72, respectivamente). Os desfechos foram semelhantes nos diversos subgrupos de pacientes, incluindo diferentes faixas etárias (acima e abaixo de 65 anos), sexo, duração prévia do DM2, TFG (<60, 60-90 e ≥90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), histórico de IC, número de FRCV adicionais, e medicações em uso no início do tratamento. Também se observou que os efeitos metabólicos, no controle de FRCV, foram semelhantes entre os grupos.

Estes dados reforçam que os efeitos da medicação não são dependentes de um perfil clínico específico de pacientes tratados, reassegurando a validade de seu uso não apenas em pessoas que já tiveram DCV, como também naquelas com FRCV em prevenção primária de DCV.

Furtado et al., 2019, estudaram a análise pré-especificada do estudo DECLARE do grupo de pacientes com IM prévio (n=3584) [108]. Neste grupo, identificou-se uma redução significativa no risco de MACE (morte CV, IM ou AVC isquêmico), com uma redução de 16% no risco relativo e 2,6% no risco absoluto (15,2% vs. 17,8%, HR 0,84, IC95% 0,72-0,99,  $P=0,039$ ). Ao mesmo tempo, não houve diferença na incidência de MACE no grupo sem IM prévio (7,1% vs. 7,1%, HR 1,00, IC95% 0,88-1,13,  $P=0,97$ ). A redução de risco relativo de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca foi semelhante entre os grupos, mas a redução de risco absoluto foi maior em pessoas com IM prévio: 1,9% em pessoas com IM prévio (8,6% vs. 10,5%; HR 0,81; IC95% 0,65-1,00;  $P=0,046$ ) e 0,6% em pessoas sem IM prévio (3,9% vs. 4,5%; HR 0,85; IC95% 0,72-1,00;  $P=0,055$ ).

Desta forma, observa-se que dapagliflozina possui benefício significativo também na redução de MACE neste grupo de alto risco de MACE que são paciente com DM2 e IM prévio. Também é reforçada a eficácia da medicação na redução do risco por internações por IC, mesmo em pessoas sem IM prévio, embora a redução de risco absoluto seja menor, por haver um risco absoluto menor neste grupo.

### **11.2) Cefalu et al., 2015 [103]**

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego com 24 semanas de duração seguido de um período de extensão de 28 a 52 semanas (Clinical trial reg n. NCT01031680). Os desfechos primários avaliados na população e nos estratos pré-definidos de idade incluíram a mudança média na HbA1c da linha de base até a semana 24 e a proporção de indivíduos que alcançaram o desfecho clínico combinado de 3 pontos (redução absoluta  $\geq 0,5\%$  na HbA1c, redução relativa  $\geq 3\%$  do peso corporal e redução absoluta  $\geq 3$  mmHg na PAS desde a linha de base);

O estudo incluiu pacientes com DM2 (HbA1c 7,0-10,0%) que possuíam histórico de DCV, incluindo doença coronariana, AVC, ataque isquêmico transitório e DAP. A amostra foi composta por 922 pacientes, randomizados 1:1 para receber dapagliflozina (10mg/dia) ou placebo. A média de idade dos pacientes foi de 63 anos, 31% sendo do sexo feminino, a média de HbA1c de 8,1% e de duração da diabetes foi de 12,5 anos.

Do início até as 24 semanas do estudo, observou-se uma redução da HbA1c no grupo dapagliflozina e um aumento sutil no grupo placebo. Quando categorizados os níveis de HbA1c ( $\geq 8,0\%$  e  $\geq 9,0\%$ , reduções significativas foram observadas no grupo dapagliflozina em relação aos pacientes tratados com placebo, e essas reduções expressivas foram mantidas até as 52 semanas do estudo. A mudança média ajustada na dose de insulina diária foi de 1,0 (UI)/dia para tratamento de dapagliflozina versus 5,1 UI/dia para tratamento placebo na semana 24 ( $p < 0,05$ ) e 4,7 UI/dia contra 10,7 UI/dia, respectivamente, na semana 52, incluindo dados após terapia de resgate.

Uma maior redução na média do peso corporal também foi observada no grupo de pacientes que recebeu dapagliflozina em comparação ao placebo, mantendo-se reduzida entre 24 e 52 semanas. Outra redução observada no grupo dapagliflozina, e mantida até 52 semanas, foi em relação à PAS e à PAD. Efeitos hipoglicêmicos e infecções do trato urinário foram balanceados entre os grupos intervenção e placebo. Infecções genitais fúngicas foram mais comuns no grupo dapagliflozina. Os dados foram estratificados por idade  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos e apresentaram resultados semelhantes.

Como conclusão, pacientes com DM2 e alto risco para evento CV que fizeram uso da dapagliflozina tiveram maior redução de HbA1c, peso corporal e pressão arterial, sem afetar negativamente a segurança CV quando comparado ao tratamento com placebo.

### **11.3) Leiter et al., 2014 [104]**

Leiter et al., 2014, conduziram um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego com 24 semanas de duração e um período de extensão de 28 e 52 semanas, com objetivo de avaliar a eficácia da dapagliflozina para o tratamento de pacientes com DM2 e doença cardiovascular prévia (Clinical trial reg n. NCT01042977). O estudo incluiu pacientes com DM2 (HbA1c 7,0-10,0%), que utilizavam drogas antidiabéticas e/ou insulina, e com DCV pré-existente. A amostra foi composta por 964 pacientes, randomizados 1:1 para receber dapagliflozina (10mg/dia) ou placebo. Características do *baseline* e



demográficas dos participantes foram balanceadas entre os grupos. A média de idade dos participantes foi de 63 anos, 33% sendo do sexo feminino, média de HbA1c de 8,1% e duração da diabetes de 13 anos.

Participantes do grupo dapagliflozina tiveram uma maior redução da HbA1c em comparação ao grupo placebo com 24 semanas, mantendo-se com 52 semanas. Além disso, mais participantes do grupo dapagliflozina do que o grupo placebo alcançaram níveis de HbA1c menores que 7,0% as 24 e 52 semanas. Em relação ao peso corporal, houve maior redução do peso no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo com 24 semanas, mantendo-se o efeito com 52 semanas. Além disso, participantes do grupo dapagliflozina alcançaram uma redução da média da PAS em comparação ao grupo placebo, com resultados mantidos até as 52 semanas. Em relação aos efeitos adversos, os resultados foram semelhantes nos grupos dapagliflozina e placebo. Houve um aumento discreto na frequência de eventos de hipoglicemia no grupo dapagliflozina em comparação ao grupo placebo. Além disso, participantes tratados com dapagliflozina relataram com maior frequência infecção genital fúngica e ITU do que os participantes tratados com placebo. Os dados foram estratificados por idade <65 anos e ≥65 anos e apresentaram resultados semelhantes.

Como conclusão, a dapagliflozina adicionada aos cuidados usuais, fornece benefícios clínicos além da melhora do controle glicêmico e está associada a menor pressão arterial e perda de peso. Da mesma forma, na população com idade maior a dapagliflozina foi bem tolerada e superior ao placebo no controle de HbA1c.

#### **11.4) Weber et al., 2015a [105]**

Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego consistido de 4 períodos: qualificação (14 dias), 4 semanas de introdução com placebo, 12 semanas período de tratamento duplo-cego e um seguimento ocorrendo até uma semana após tratamento completo (Clinical trial reg n. NCT01137474). Foram incluídos pacientes com 18 a 89 anos de idade, com DM2 com controle glicêmico inadequado (HbA1c ≥7,0-10,5%) e pressão arterial controlada inadequadamente (PAS 140-165 mmHg e PAD 85-105 mmHg e uma média de pressão arterial em 24h de ≥130/80 mmHg em uma semana de randomização). Além disso, pacientes deveriam fazer uso de pelo menos um tratamento antidiabético (drogas ou insulina). Um total de 613 pacientes foram randomizados para receber dapagliflozina 10mg/dia (n=311) ou placebo (n=302). Ao final, 568 pacientes completaram o estudo. A média de idade dos participantes foi de 56 anos, 42,9% eram do sexo feminino, com uma média de HbA1c de 8,0% e duração de diabetes de aproximadamente 8 anos.

Pacientes do grupo dapagliflozina apresentaram uma redução significativa na média de PAS comparada com o grupo placebo. A PAD foi semelhante entre os grupos. A proporção ajustada de pacientes que atingiram a pressão arterial <140/90 mmHg foi maior no grupo dapagliflozina do que no grupo tratado com placebo. O tratamento com dapagliflozina também foi associado com uma redução significativa na média de HbA1c às 12 semanas em comparação ao placebo. Além disso, também foi observada uma redução da média do peso corporal entre o *baseline* e às 12 semanas no grupo dapagliflozina em relação ao grupo placebo. Efeitos adversos que levaram à descontinuação do estudo ocorreram em 1,0% dos pacientes tratados com dapagliflozina e em 1,3% daqueles tratados com placebo. Eventos de hipoglicemia foram mais frequentes no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo. Ambos os grupos reportaram baixas taxas de infecção genital ou ITU, entretanto com aumento de risco no grupo dapagliflozina.

O estudo conclui que, em pacientes com DM2 mal controlada e hipertensão, a dapagliflozina foi bem tolerada, melhorando o controle glicêmico, reduzindo a PAS bem como o peso corporal e com efeitos adversos consistentes com estudos prévios.

#### **11.5) Weber et al., 2015b [106]**

Consiste em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego consistido de 4 períodos: qualificação (14 dias), 4 semanas de introdução com placebo, 12 semanas de período de tratamento duplo-cego e um seguimento ocorrendo até uma semana após tratamento completo (Clinical trial reg n. NCT01195662). Assim como no estudo de Weber et al., 2015a, foram incluídos pacientes com DM2 com controle glicêmico

inadequado (HbA1c  $\geq 7,0$ -10,5%) e pressão arterial controlada inadequadamente (PAS 140-165 mmHg e PAD 85-105 mmHg e uma média de pressão arterial em 24h de  $\geq 130/80$  mmHg em uma semana de randomização). Além disso, pacientes deveriam fazer uso de pelo menos um tratamento antidiabético (insulina ou outro medicamento). Pacientes foram randomizados 1:1 para receber dapagliflozina 10mg/dia (n=224) ou placebo (n=225). A média de idade dos participantes foi de 57 anos, 45% eram do sexo feminino, média de HbA1c de 8,1% e duração da diabetes de 7,5 anos.

Os pacientes que receberam dapagliflozina tiveram uma maior redução na média da PAS do *baseline* até 12 semanas de acompanhamento em comparação ao grupo placebo. Iguais achados foram reportados em relação à média de HbA1c. Pacientes que receberam dapagliflozina tiveram uma redução significativamente maior na média de HbA1c do que o grupo placebo. A média de peso corporal do *baseline* até 12 semanas também teve maior diminuição no grupo dapagliflozina em comparação ao grupo placebo. Tratando-se dos efeitos adversos, a incidência desses desfechos foi semelhante em ambos os grupos, dapagliflozina e placebo. A hipoglicemia e as infecções genitais e do trato urinário foram incomuns tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo, entretanto afetando discretamente mais usuários de dapagliflozina do que placebo.

Como conclusão, dapagliflozina melhorou significativamente a pressão arterial e a HbA1c e foi tolerada de forma similar ao placebo.

### **11.6) Zainordin et al., 2020 [107]**

Trata-se de um pequeno estudo randomizado, balanceado, duplo-cego, realizado na Malásia (Reg n. 00-IRMI/PRI 16/6/2 (007/2017)). Incluíram-se pacientes com DM2 (HbA1c  $\geq 7,0$ -<10,5%), com uso prévio de insulina ou metformina, com doença arterial coronariana estabelecida e com idade de 30 a 75 anos. A amostra foi composta por 81 pacientes, randomizados entre o grupo dapagliflozina 10mg/dia (n=40) ou grupo placebo (n=41). Ao final de 12 semanas de análise, 36 participantes remaneceram em cada um dos grupos, dapagliflozina ou placebo. A média de idade foi de 58 anos, 23,6% eram do sexo feminino, média de HbA1c foi de 9,0% e duração de diabetes de 9,5 anos.

Não houve redução significativa de peso corporal, e de PAS e PAD em ambos os grupos. A HbA1c melhorou significativamente do *baseline* até as 12 semanas de acompanhamento no grupo dapagliflozina. Depois de 12 semanas de terapia, o grupo dapagliflozina demonstrou reduções significativamente maiores de HbA1c comparado ao grupo placebo. Diferentemente dos outros estudos, o grupo placebo reportou mais episódios de hipoglicemia do que o grupo dapagliflozina.

Os autores concluíram que terapia com dapagliflozina por 12 semanas, associada ao tratamento com insulina e metformina, em pacientes de alto risco resultaram em reduções significativas de HbA1c.

**Tabela 9. Principais desfechos dos estudos inclusos na revisão sistemática**

Autor, data	Desfechos principais	Resultados
Wiviott, 2019 [18]	<p>Segurança primário: MACE;</p> <p>Eficácia primário: MACE e composto de morte CV ou hospitalização por IC;</p> <p>Eficácia secundários: desfecho composto renal (redução de TFG para &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, nova DRC terminal, morte por causa renal ou CV); desfecho renal composto sem morte cardiovascular; morte por todas as causas</p>	<p>MACE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 8,8%</li> <li>• Placebo: 9,4%</li> <li>• HR: 0,93 (0,84-1,03)</li> </ul> <p>Composto de morte CV ou hospitalização por IC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 4,9%</li> <li>• Placebo: 5,8%</li> <li>• HR: 0,83 (0,73-0,95)</li> </ul> <p>Renal composto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 4,3%</li> <li>• Placebo: 5,6%</li> <li>• HR: 0,76 (0,67-0,87)</li> </ul> <p>Renal composto sem morte CV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 3,7%</li> <li>• Placebo: 7,0%</li> <li>• HR: 0,53 (0,43-0,66)</li> </ul> <p>Morte por todas as causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 6,2%</li> <li>• Placebo: 8,5%</li> <li>• HR: 0,93 (0,82-1,04)</li> </ul>
Cefalu, 2015 [103]	<p>Primário: em 24 semanas mudança de HbA1c e proporção com benefício combinado de três itens (HbA1c, peso corporal e PAS)</p>	<p>HbA1c (mudança média em % de HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -0,38</li> <li>• Placebo: 0,08</li> </ul> <p>PAS (mudança média em mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -2,96</li> <li>• Placebo: -0,99</li> </ul> <p>Peso corporal (mudança média em Kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -2,56</li> <li>• Placebo: -0,30</li> </ul> <p>Benefício combinado de três itens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 11,7%</li> <li>• Placebo: 0,9%</li> </ul>

**Tabela 9 (continuação).**

Autor, data	Desfechos principais	Resultados
Leiter, 2014 [104]	Primário: em 24 semanas mudança de HbA1c e proporção com benefício combinado de três itens (HbA1c, peso corporal e PAS)	<p>HbA1c (mudança média em % de HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -0,3</li> <li>• Placebo: 0,1</li> </ul> <p>PAS (mudança média em mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -2,7</li> <li>• Placebo: 0,3</li> </ul> <p>Peso corporal (mudança média em Kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -2,5</li> <li>• Placebo: -0,6</li> </ul> <p>Benefício combinado de três itens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: 10,0%</li> <li>• Placebo: 1,9%</li> </ul>
Weber, 2015a [105]	Primário: em 12 semanas mudança de PAS e HbA1c	<p>PAS (mudança média em mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -10,4</li> <li>• Placebo: -7,3</li> </ul> <p>HbA1c (mudança média em % de HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -0,6</li> <li>• Placebo: -0,1</li> </ul>
Weber, 2015b [106]	Primário: em 12 semanas mudança de PAS	<p>PAS (mudança média em mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -11,90</li> <li>• Placebo: -7,62</li> </ul> <p>HbA1c (mudança média em % de HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -0,63</li> <li>• Placebo: -0,02</li> </ul>
Zainordin, 2020 [107]	<p>Primário: em 12 semanas mudança na dilatação mediada por fluxo de artérias periféricas e dilatação mediada por nitroglicerina;</p> <p>Secundários: HbA1c, peso corporal, PAS</p>	<p>HbA1c (mudança média em % de HbA1c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -0,83</li> <li>• Placebo: -0,16</li> </ul> <p>PAS (mudança média em mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -4,83</li> <li>• Placebo: 2,28</li> </ul> <p>Peso corporal (mudança média em Kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapagliflozina: -1,05</li> <li>• Placebo: 1,76</li> </ul>

MACE: evento adverso vascular maior; CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular; HR: *hazard ratio*; PAS: pressão arterial sistólica;

## 12. Análise de qualidade metodológica dos artigos

Os artigos foram investigados em relação a qualidade metodológica e análise de risco de viés pela ferramenta de risco de viés *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) [100]. Como resultado, a metodologia dos estudos incluídos apresenta baixo risco de viés.

Todos os artigos foram randomizados, eram duplo-cegos e tiveram uma amostra balanceada entre os grupos intervenção e controle. Os métodos de avaliação dos desfechos, bem como os resultados analisados foram apropriados e igualmente disponíveis para ambos os grupos, dapagliflozina e placebo.

Detalhes de cada item avaliado na análise de qualidade são apresentados na Figura 7.

**Figura 7. Análise da qualidade metodológica dos artigos segundo a ferramenta RoB-2**

Identificação	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Cefalu2015	+	+	+	+	+	+	Low risk
Leiter2014	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Weber2015a	+	+	+	+	+	+	High risk
Weber2015b	+	+	+	+	+	+	
Wiviott2019	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
Zainordin2020	+	+	!	+	+	+	D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados de desfechos faltantes
							D4 Avaliação dos desfechos
							D5 Seleção dos resultados reportados

## 13. Meta-análise

Os resultados dos artigos investigando redução de glicemia e redução de fatores de risco foram sumarizados utilizando-se meta-análise para a comparação direta entre os dois braços de tratamento. Também foram analisados os eventos adversos de hipoglicemia, ITU e infecção genital. Na estimativa do efeito da dapagliflozina comparada a placebo, para os desfechos quantitativos (HbA1c [%], PAS [mmHg] e peso corporal [kg]), calculou-se a diferença média através do método estatístico do inverso da variância. Para os desfechos binários (hipoglicemia, ITU e infecção genital), calculou-se *odds ratio* (OR) utilizando o método de Mantel-Haenszel. O tempo de acompanhamento para os desfechos quantitativos foi de 6 meses, quando disponível, ou 3 meses, quando não disponível acompanhamento de 6 meses. Nos desfechos binários, utilizou-se como referência todo o período do estudo, uma vez que se trata de desfechos de segurança, sendo reportados como o número de participantes que apresentaram o evento em algum momento durante todo o estudo. O intervalo de confiança foi de 95%, e os efeitos foram sumarizados através do modelo de efeitos aleatórios. Para a investigação da heterogeneidade entre os estudos, utilizou-se o teste Q de Cochran e a estatística  $I^2$ . O viés de publicação foi avaliado visualmente através dos gráficos de funil de cada comparação (Figura 10). Os desfechos relacionados a eventos cardiovasculares, mortalidade a longo prazo e progressão de insuficiência renal não foram incluídos na meta-análise por haverem sido estudados apenas em um estudo.

### 13.1) HbA1c

A Figura 8A mostra a diferença de HbA1c entre o início do estudo e o acompanhamento de 3-6 meses, comparando-se dapagliflozina e placebo. A análise incluiu 9.905 participantes randomizados para grupos usuários de dapagliflozina e 9.821 participantes randomizados para grupos usuários de placebo. A diferença de entre o início e o acompanhamento HbA1c (%) variou de -0,3 a -0,83 nos usuários de dapagliflozina, e -0,16 a 0,08 no grupo placebo. A diferença média agrupada de HbA1c (DMA), comparada

a placebo, foi -0,47 (IC95% -0,61 a -0,33). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=70\%$ ), embora todos os estudos indiquem melhor controle glicêmico com dapagliflozina.

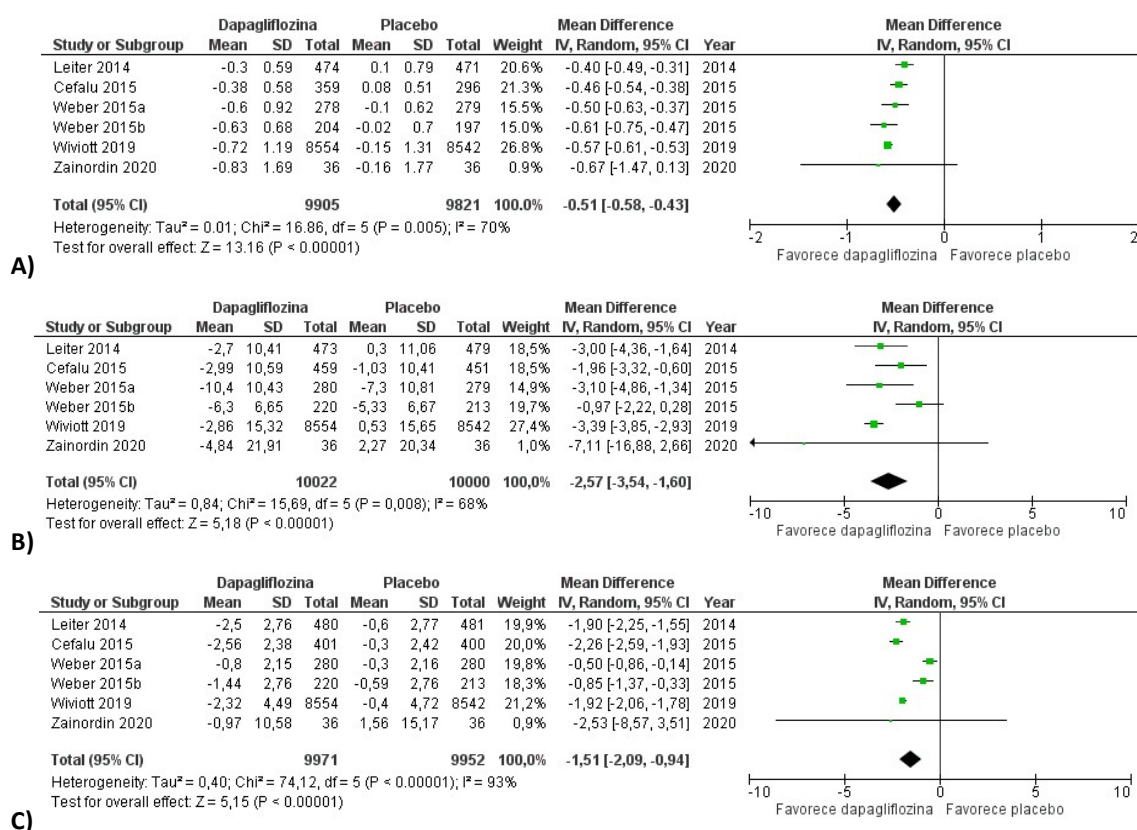
### 13.2) PAS

A diferença de PAS (mmHg) foi comparada entre participantes usuários de dapagliflozina e placebo (Figura 8B). Foram inclusos 10.022 pacientes usuários de dapagliflozina e 10.000 usuários de placebo. Usuários de dapagliflozina apresentaram diferença média de PAS entre -10,40 e -2,70 mmHg, enquanto aqueles utilizando placebo tiveram diferença de PAS entre -5,33 e 2,27. A diferença entre os grupos foi -2,57 (IC95% -3,54 a -1,60), a favor da dapagliflozina. Foi identificada heterogeneidade ( $I^2=68\%$ ), embora todos os estudos indiquem resultados a favor da dapagliflozina.

### 13.3) Diferença de peso corporal

A comparação da diferença de peso corporal, medida em kg, incluiu 9.971 participantes que receberam dapagliflozina e 9.952 participantes que receberam placebo. A diferença entre o início do estudo e o acompanhamento variou de -2,56 a -0,80 kg entre os usuários de dapagliflozina, enquanto no grupo placebo variou de -0,3 a 1,56. O resultado do modelo indica uma diferença de -1,51 (IC95% -2,09 a -0,94) a favor da dapagliflozina. Identificou-se heterogeneidade importante ( $I^2=93\%$ ), embora todos os estudos apontem para um benefício da dapagliflozina.

**Figura 8. Meta-análise da diferença de HbA1c, pressão arterial sistólica e peso corporal após o início de dapagliflozina, comparada a placebo**



A: Diferença na HbA1c (%) após o início da medicação; B: Diferença de pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) após o início da medicação; C: Diferença de peso corporal (kg) após o início da medicação.

### 13.4) Hipoglicemia

A ocorrência de hipoglicemia foi investigada em 6 estudos, incluindo 10.079 pacientes no grupo que utilizou dapagliflozina e 10.085 usuários de placebo. A frequência de eventos em ambos os grupos variou muito, o que esteve relacionado aos critérios utilizados pelos autores para caracterizar a hipoglicemia. A definição de hipoglicemia nos estudos Wiviott, 2019, Weber 2015a e Weber 2015b incluiu apenas casos

necessitando de assistência médica, enquanto Zainordin, 2020, incluiu casos assintomáticos, o que pode ter contribuído para a heterogeneidade identificada ( $I^2=65\%$ ). Na análise sumarizada não houve diferença entre os grupos (OR 1,09, IC95% 0,76-1,57).

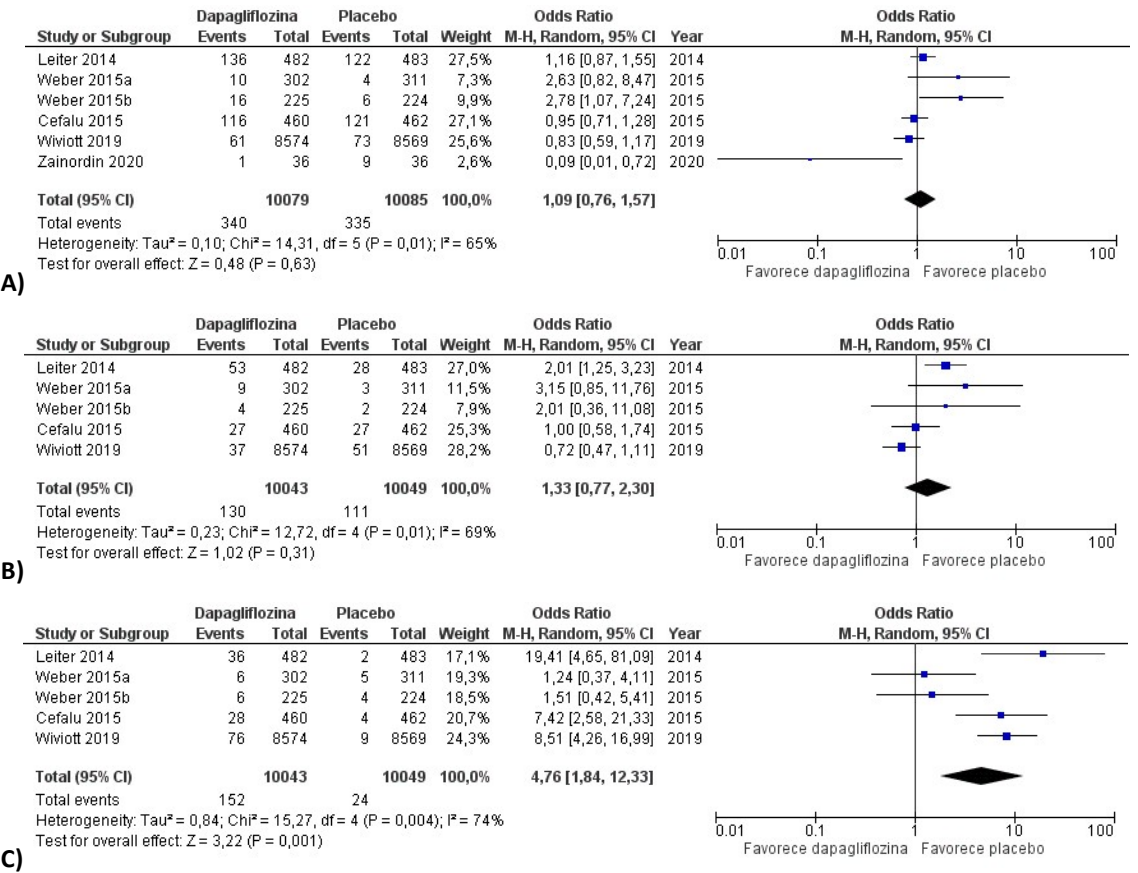
13.5) ITU

A frequência de ITU foi investigada em 5 diferentes artigos, incluindo 10.043 usuários de dapagliflozina e 10.049 usuários de placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise sumarizada (OR 1,33, IC95% 0,77-2,30), porém há heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2=69\%$ ).

13.6) Infecção genital

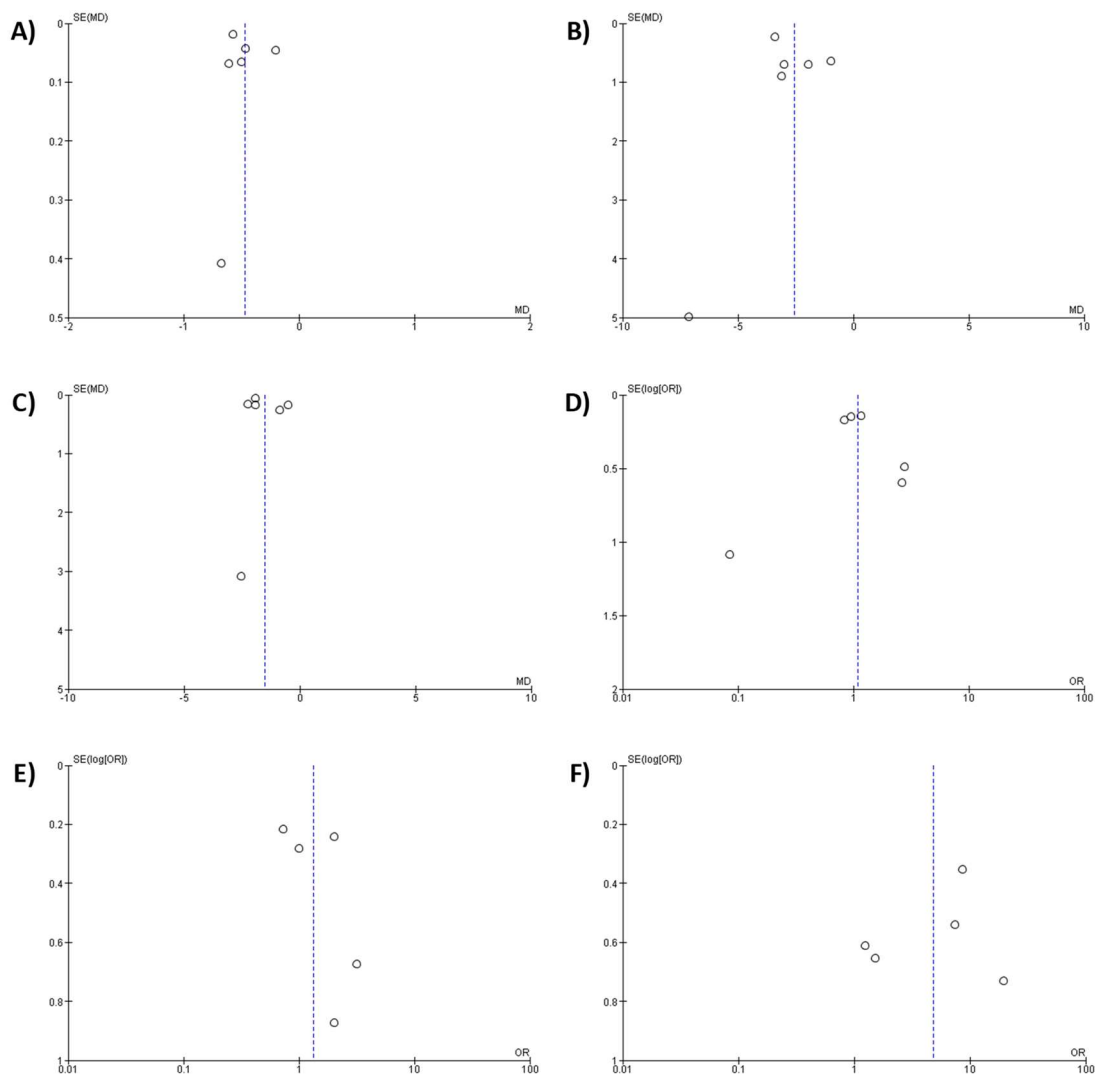
A comparação de frequência de infecção genital foi comparada em 5 estudos distintos, incluindo 10.043 pacientes que fizeram uso de dapagliflozina e 10.049 pacientes que utilizaram placebo. Quando agrupados todos os estudos, 152 pacientes utilizando dapagliflozina apresentaram infecção genital (1,5%), comparados a 24 pacientes utilizando placebo (0,2%). A dapagliflozina esteve associada a um risco aumentado de infecção genital (OR 4,76, IC 95% 1,84-12,33). Houve heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2=74\%$ ).

Figura 9. Meta-análise dos desfechos de segurança hipoglicemia, infecção do trato urinário e infecção genital



A: Hipoglicemia; B: Infecção do trato urinário; C: Infecção genital.

**Figura 10. Gráficos em funil das meta-análises.**



A: HbA1c; B: Pressão arterial sistólica; C: Peso corporal; D: Hipoglicemia; E: Infecção do trato urinário; F: Infecção genital.

## 14. Análise da qualidade de evidência

A análise da qualidade de evidência utilizou o sistema GRADE [102], realizando uma análise crítica da evidência acerca de cada desfecho (Tabela 10). A análise da qualidade de evidência incluiu todas as comparações incluídas na meta-análise, assim como o desfecho renal composto (Redução de TFG para  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, nova DRC terminal, morte por causa renal) e o desfecho morte CV ou hospitalização por IC.



**Tabela 10. Sumário dos resultados e qualidade da evidência**

Desfecho	Número de participantes	Qualidade da evidência	Efeito relativo da dapagliflozina (IC95%)	Efeito absoluto da dapagliflozina (IC95%)
Redução de TFG para <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> , nova DRC terminal, morte renal	17160	Alta	HR 0,53 (0,43 a 0,66)	13 a menos por 1.000 (9 a 16)
Morte CV ou hospitalização por IC	17160	Moderada (1)	HR 0,83 (0,73 a 0,95)	10 a menos por 1.000 (3 a 16)
HbA1c (%)	19726	Alta (2)	-0,51 (-0,58 a -0,43)	Redução maior em 0,51 (HbA1c %) (0,43 a 0,58)
PAS (mmHg)	20022	Alta (2)	-2,57 (-3,54 a -1,6)	Redução de PAS maior em 2,57 mmHg (1,60 a 3,54)
Peso corporal (kg)	19923	Alta (2)	-1,51 (-2,09 a -0,94)	Redução de peso corporal maior em 1,51 kg (0,94 a 2,09)
Hipoglicemia	20164	Baixa (3, 4)	OR 1,09 (0,76 a 1,57)	3 a mais por 1.000 (-8 a 19)
ITU	20092	Baixa (3, 4)	OR 1,33 (0,77 a 2,3)	4 a mais por 1.000 (-3 a 14)
Infecção do trato genital	20092	Moderada (3)	OR 4,76 (1,84 a 12,33)	9 a mais por 1.000 (2 a 27)

IC95%: intervalo de confiança de 95%; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; ITU: infecção do trato urinário.

Considerações sobre as reduções na qualidade de evidência: 1. Intervalo de confiança inclui benefício pequeno da medicação. 2. Embora haja heterogeneidade nos resultados dos estudos, não foi reduzida a qualidade da evidência pois todos os estudos indicaram efeito da medicação na mesma direção. 3. Heterogeneidade nos resultados dos estudos. 4. Intervalo de confiança amplo.

## 15. Interpretação dos achados

Entre os 6 ECRs identificados na revisão sistemática de literatura, o estudo DECLARE, com mais de 17 mil participantes, investigou desfechos macro e microvasculares de longo-prazo, e os demais investigaram desfechos intermediários, como redução de PAS, peso corporal e HbA1c. Todos os artigos apresentaram elevada qualidade metodológica.

Identificou-se que o uso de dapagliflozina esteve associado a redução de 47% no desfecho renal, que consiste em uma progressão para insuficiência renal moderada ou pior (redução de TFG para <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), nova DRC terminal, ou morte renal (qualidade de evidência alta). Este achado é de alta relevância, pois a insuficiência renal é causadora de perda de qualidade de vida e é um dos principais geradores de custos no acompanhamento de longo prazo de pessoas com diabetes.

Também se identificou uma redução de 17% na morte CV ou internações por IC (qualidade de evidência moderada). Assim como na insuficiência renal, este achado impacta diretamente na qualidade de vida de pessoas com diabetes, também sendo um gerador de custos de longo prazo.

A meta-análise dos 6 artigos identificados na revisão sistemática identificou que dapagliflozina melhorou significativamente o controle de fatores de risco para desfechos macro e microvasculares no diabetes (HbA1c, PAS e peso corporal). Com o uso de dapagliflozina, espera-se uma redução de 0,51 na HbA1c (%), redução de 2,57 mmHg de PAS, e redução de 1,51 kg de peso corporal. Todos estes achados tiveram qualidade alta de evidência. Estes são desfechos intermediários, que, quando não controlados, estão associados a prognóstico pior da diabetes, por maior incidência de desfechos macro e microvasculares.

Por fim, a síntese de evidências reforça a segurança da tecnologia, apontando que não há diferença na incidência de hipoglicemia e ITU (qualidade de evidência baixa). Houve identificação de um aumento na incidência de infecção do trato genital (OR 4,76, qualidade de evidência moderada), que, no entanto, não compromete a segurança da medicação por ser uma patologia com baixa gravidade que possui tratamento acessível com baixo custo.

## EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES

Além da indicação para tratamento de DM2 e prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com DM2, a dapagliflozina também possui indicação para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e para pacientes adultos com doença renal crônica (DRC), independentemente da presença do diabetes. A ICFEr e a DRC são comorbidades frequentes no paciente diabético e que foram estudadas em estudos pivotais específicos para as indicações, DAPA HF e DAPA CKD, respectivamente. Ambos os estudos são descritos abaixo.

Além disso, recentemente foi divulgado que o ensaio clínico fase 3 DELIVER que estuda a eficácia da dapagliflozina na redução do risco de óbito ou piora da insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICEFEp), atingiu o objetivo primário. Este é o maior estudo já conduzindo em pacientes com ICEFEp (6.263 pacientes), sendo um estudo internacional, randomizado, duplo-cego e que teve como objetivo primário o tempo até a ocorrência de morte cardiovascular, hospitalização ou visita à emergência devido à insuficiência cardíaca.

### DAPA HF

**McMurray, 2019 [109]**

McMurray *et al.*, 2019 conduziram um ECR, duplo cego, de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de dapagliflozina em pacientes com IC com redução da fração de ejeção, independente da presença ou ausência de diabetes *mellitus* tipo 2. Este estudo comparou o uso de dapagliflozina + terapia padrão com o uso de terapia de padrão + placebo.

Foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), com fração da ejeção  $\leq 40\%$ , e estágio II-IV da classificação NYHA. Ainda, estes pacientes necessitaram ter níveis plasmáticos de NT pró-BNP de pelo menos 600 pg/mL (ou  $\geq 400$  pg/mL, caso hospitalizados por IC nos últimos 12 meses. Indivíduos com fibrilação atrial ou *flutter* atrial em ecocardiografia no *baseline* deveriam ter tal valor plasmático de pelo menos 900 pg/mL, independente de histórico de hospitalização por IC. Foram excluídos do estudo pacientes com tratamento recente ou EAs inaceitáveis em uso de inibidor de SGLT2, com diabetes *mellitus* tipo I, sintomas de hipotensão ou pressão sistólica menor que 95 mm Hg, e com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal.

Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem dapagliflozina por via oral em dose de 10 mg uma vez ao dia ou placebo. A randomização foi estratificada pelo diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 na inclusão. Os pacientes foram avaliados em intervalos de 14 e 60 dias após a randomização e depois em visitas a cada quatro meses.

O desfecho primário foi um desfecho composto de piora da IC ou morte por causa cardiovascular. O episódio de piora da IC incluiu tanto a hospitalização ou visita a emergência resultando em terapia

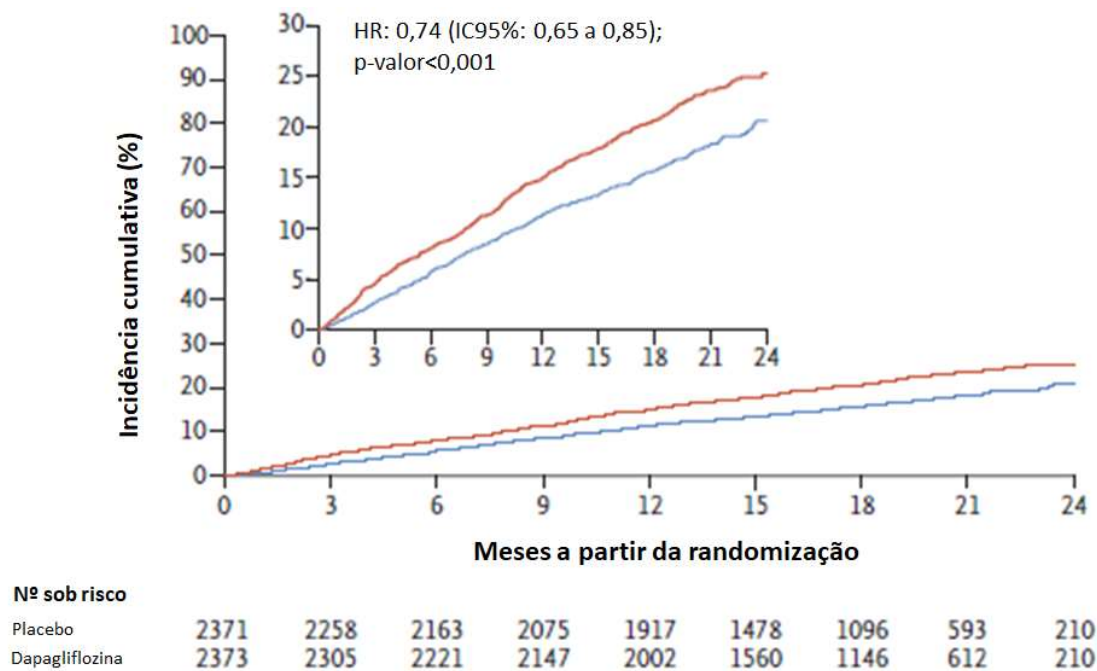
intravenosa para IC. Os desfechos secundários foram: desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular, número total de hospitalizações por IC (inclusive admissões repetidas) e de mortes cardiovasculares, variação a partir do *baseline* até o mês oito no escore total de sintoma *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), desfecho composto de piora da função renal, morte por todas as causas e segurança.

Foram randomizados 4.744 pacientes, 2.373 no grupo dapagliflozina e 2.371 no grupo placebo. As características de *baseline* foram similares entre os grupos. Na última avaliação, 98,1% dos pacientes ainda estavam em uso de dapagliflozina e 98,2% ainda estavam em uso de placebo.

A proporção de pacientes com piora da IC ou morte cardiovascular foi maior no grupo placebo (21,2%) que no grupo dapagliflozina (16,3%). Pacientes em tratamento com dapagliflozina apresentaram uma chance 26% menor de ter piora da IC ou morte cardiovascular do que aqueles em tratamento com placebo (HR: 0,74 [IC 95%: 0,65 a 0,85]; p-valor<0,001). Na Figura 10, pode-se notar a evidente separação das curvas de KM já nos primeiros meses e essa diferença se mantém a longo do tempo, o que demonstra o efeito da dapagliflozina a curto e longo prazo.

O uso de dapagliflozina também reduziu a proporção de mortes por todas as causas *versus* placebo. Quanto a incidência de desfecho renal composto (piora na função renal) não houve diferença significativa entre os grupos.

Figura 11. Desfecho primário composto.



Fonte: McMurray, 2019 [109].

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança 95%.

Heerspink *et al.*, 2020, conduziram um ECR de fase III duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de dapagliflozina para tratamento da DRC em pacientes com ou sem DM2.

Foram incluídos pacientes adultos com ou sem DM2 e que apresentaram TFGe de 25 a 75 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup> de área de superfície corporal e RAC  $\geq$  200 a  $\leq$  5000 mg/g. Todos os pacientes incluídos receberam tratamento com doses estáveis de IECA ou BRA por pelo menos quatro semanas antes do recrutamento. Contudo, pacientes considerados não elegíveis para o tratamento com IECA ou BRA puderam participar do estudo. Os critérios de exclusão adotados foram: diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1, doença renal policística, nefrite lúpica ou vasculite associada a anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos. Adicionalmente, pacientes submetidos a tratamentos com imunoterapia para doença renal primária ou secundária nos seis meses prévios foram excluídos.

Os pacientes incluídos na análise foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receberem tratamento com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou dose de placebo correspondente. Os pacientes do estudo e equipe (exceto membros do comitê de monitorização independente) não estavam cientes da alocação nos grupos de tratamento.

O desfecho primário, avaliado em uma análise de tempo até o evento, foi definido como a primeira ocorrência dos seguintes eventos: redução de pelo menos 50% da TFG estimada basal (confirmada por uma segunda avaliação da creatinina sérica após  $\geq$  28 dias), progressão para doença renal em fase terminal (definida como manutenção da diálise por  $\geq$  28 dias, transplante renal ou TFG de  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> confirmada por segunda avaliação após  $\geq$  28 dias) ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Os desfechos secundários, também avaliados em uma análise de tempo até o evento, foram (em ordem hierárquica): desfecho renal composto de redução sustentada de TFG de pelo menos 50% em relação à basal, doença renal em fase terminal ou morte por causas renais; desfecho cardiovascular composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares; e morte por qualquer causa. Adicionalmente, dados referentes aos desfechos de segurança também foram avaliados.

Foram randomizados um total de 4.094 pacientes, sendo 2.152 pacientes no grupo dapagliflozina e 2.152 pacientes no grupo placebo. Cerca de dois terços dos pacientes apresentavam DM2 (grupo dapagliflozina 67,6%; grupo placebo: 67,4%), e mais de um terço apresentava doenças cardiovasculares (grupo dapagliflozina: 37,8%; grupo placebo: 37,0%), e cerca de 11% apresentavam insuficiência cardíaca (grupo dapagliflozina: 10,9%; grupo placebo: 10,8%). As características demográficas do *baseline* foram consideradas bem balanceadas entre os grupos.

Após revisão dos dados em 26 de março de 2020, o comitê independente de monitoramento recomendou que o estudo fosse descontinuado dada a clara eficácia baseada em 408 eventos do desfecho primário. Na conclusão do estudo, a mediana de seguimento foi de 2,4 anos (amplitude interquartil: 2,0 a 2,7). Ao todo, 99,7% dos pacientes (n=4.289) completaram estudo, ou seja, estavam vivos com dados de seguimento disponíveis na visita final ou haviam evoluído ao óbito durante o seguimento.

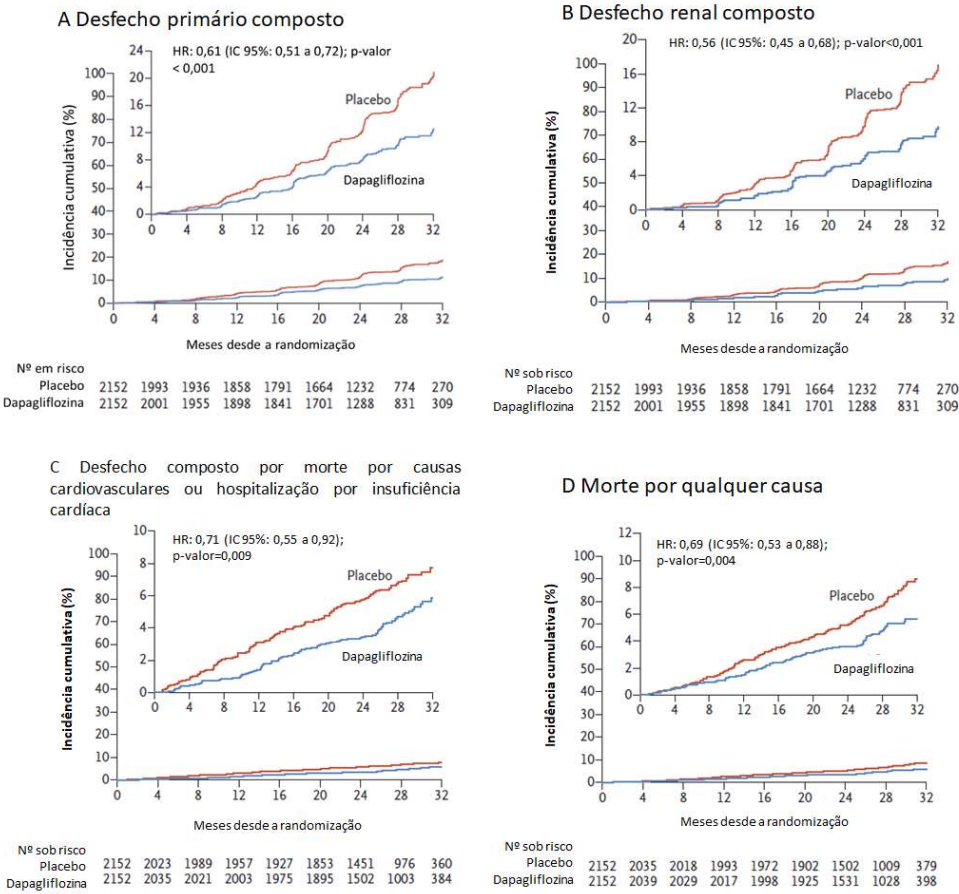
A proporção de pacientes que apresentou um dos eventos do desfecho primário combinado (redução da TFG em 50%, diálise ou morte devido a causas renais ou cardiovasculares; Figura 12) foi significativamente menor em pacientes submetidos ao tratamento com dapagliflozina (9,2%) *versus* grupo placebo (14,5%; HR: 0,61 [IC 95%: 0,51 a 0,72]; p-valor<0,001). O NNT durante o estudo para prevenir um evento do desfecho primário foi de 19 (IC 95%: 15 a 27). O NNT para necessidade de diálise também foi bastante baixo (NNT=42), demonstrando que os efeitos de redução de eventos podem ser vistos em muitos pacientes. Na análise do desfecho renal composto, dapagliflozina demonstrou uma redução de 44% nos eventos renais (HR: 0,56 [IC 95%: 0,45 a 0,68]; p-valor < 0,001), favorecendo significativamente o grupo dapagliflozina *versus* placebo. Adicionalmente, para desfecho composto por morte por causas cardiovasculares ou por hospitalização por insuficiência cardíaca o HR foi de 0,71 (IC 95%: 0,55 a 0,92; p-valor=0,009). Ocorreram 101 óbitos (4,7%) por qualquer causa no grupo dapagliflozina e 146 no grupo placebo (6,8%; HR: 0,69 [IC 95%: 0,53 a 0,88]; p-valor=0,004; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Adicionalmente, a variação anual da TGFe foi menor no grupo dapagliflozina (-1,67; erro padrão [EP]: 0,11 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) *versus* placebo (-3,59; EP: 0,11 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), com uma diferença entre grupos de 1,92 mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup>/ano (IC 95%: 1,61 a 2,24) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Na Figura 12 é possível perceber que as curvas dos grupos de tratamento (dapagliflozina *versus* placebo) se separam antes dos 12 meses (~oito meses) e se mantêm separadas ao longo do estudo, demonstrando o efeito precoce da eficácia de dapagliflozina no tratamento da DRC.

Adicionalmente, todas as taxas de eventos obtidas para os componentes do desfecho primário combinado foram menores para o grupo tratado com dapagliflozina em relação ao placebo. (Figura 12; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**) Conforme detalhado na Figura 12, houve uma redução de 44% no risco relativo do desfecho renal composto (redução da TFG em 50%, necessidade de diálise ou morte devido a causas renais) (HR: 0,56 [IC 95%: 0,45 a 0,68]; p-valor<0,001); uma redução no risco relativo de 29% no desfecho de óbitos cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR: 0,71 [IC95%: 0,55 a 0,92], p-valor<0,001), e por último um redução do risco relativo de 31% no desfecho de óbitos por todas as causas (HR: 0,69 [IC95%:0,53 a 0,88]).

**Figura 12. Desfecho primário composto.**



Fonte: Heerspink, 2020. [110]Os gráficos foram truncados em 32 meses (ponto em que < 15% pacientes permaneceram em risco). As inserções apresentadas mostram os mesmos dados em um eixo y expandido. IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

## **AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

O objetivo desta avaliação econômica foi investigar os custos e benefícios associados ao uso de dapagliflozina comparada a não realizar a adição do medicamento via oral em usuários do SUS com diabetes no Brasil em necessidade de segunda intensificação medicamentosa.

Para a investigação da razão de custo-efetividade da dapagliflozina, foi elaborado um estudo de custo-efetividade seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [111] e uma análise de impacto orçamentário seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário [112].

Com o objetivo de manter a consistência entre este novo modelo e o modelo avaliado pela CONITEC anteriormente para dapagliflozina [113], a maior parte dos parâmetros foram mantidos e apenas atualizados para o custo mais atual. A principal diferença é que o modelo de custo-efetividade anterior não incluiu o custo da progressão da doença renal. Já quanto ao modelo de impacto orçamentário, o modelo anterior considerou apenas o custo dos medicamentos, sem avaliar a redução de custos dos eventos cardiorrenais.

### **16. Análise de custo-efetividade**

O objetivo desta análise de custo-efetividade foi estimar os custos e benefícios em saúde de longo prazo associados a sequências alternativas de tratamentos de DM2, utilizando evidências do estudo DECLARE, epidemiologia brasileira, custos do SUS e outras evidências científicas.

#### **16.1) Desenho do modelo**

O modelo utilizado consiste no Cardiff T2DM Model, um modelo econômico de microsimulação projetado para avaliar a relação de custo-efetividade de terapias alternativas em DM2 e tem sido usado na avaliação econômica de dapagliflozina [114–117] e saxagliptina [118–121]. O modelo fornece estimativas do impacto econômico e de saúde a longo prazo do tratamento de pacientes com DM2 em duas estratégias distintas, cada uma composta por até três linhas de terapia. A relação custo-efetividade é avaliada em termos do custo incremental por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) incremental (ou seja, o custo associado a um ano adicional de vida com saúde plena).

O Cardiff T2DM Model foi desenvolvido utilizando equações do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [122–124] e foi validado interna e externamente como parte do Mount Hood Challenges Network [125,126] e passou pelo escrutínio associado a publicações revisadas por pares [127–134] e avaliações de tecnologia em saúde.

O modelo Cardiff T2DM utiliza microsimulação de Monte Carlo com incrementos de tempo fixo a nível do paciente. O modelo simula a progressão da doença em pacientes individuais em uma série de períodos discretos.

Uma coorte de 1.000 pacientes em cada braço de tratamento foi simulada. Cada paciente dentro de uma coorte modelada está sujeito às mesmas condições iniciais. Um conjunto idêntico de probabilidades de eventos, custos unitários e valores de utilidade são aplicados à sua progressão simulada. O modelo captura a variabilidade aleatória nos resultados previstos entre pacientes idênticos dentro de cada coorte (ou seja, incerteza estocástica).

Várias execuções do modelo são realizadas (iterações), cada uma relacionada a uma nova coorte de pacientes. Na análise de cenário base, os valores médios são aplicados a todas as entradas do modelo em todas as execuções. Na análise de sensibilidade probabilística, um novo conjunto de entradas do modelo é escolhido aleatoriamente de acordo com sua distribuição estatística e aplicado à coorte de pacientes modelados em cada execução.

Os resultados do modelo são calculados através da média das 1.000 iterações realizadas, e muitos pacientes devem ser simulados para gerar estimativas estáveis de resultados clínicos e econômicos em saúde. O número total de pacientes individuais simulados em cada braço do modelo é igual ao tamanho da coorte multiplicado pelo número de execuções, totalizando 1.000.000 simulações.

O modelo comparou a adição de dapagliflozina ao esquema atual otimizado de tratamento via oral para DM2 disponível no SUS (metformina e sulfonilureia) versus a não adição do medicamento via oral. Ambas as alternativas consideram que um paciente inicie o uso de insulino terapia ao atingir HbA1c de 10%, consistente com as recomendações vigentes no SUS [71].

Foram calculados os riscos de hospitalização por angina, IM, hospitalização por IC, AVC, angioplastia coronariana, cirurgia para revascularização coronariana, necessidade de revascularização de membro inferior, perda visual por retinopatia diabética, DRC terminal, amputação, úlcera de membro inferior, mortalidade CV e mortalidade não relacionada a DCV. Os perfis de risco modificáveis são alterados para refletir qualquer efeito de tratamento especificado para peso corporal, colesterol HDL, colesterol LDL, pressão arterial, variabilidade de glicemia, HbA1c e TFG em cada paciente.

## 16.2) Fundamentos do modelo

**Perspectiva.** A perspectiva utilizada foi do SUS.

**Comparadores.** Comparou-se o uso de dapagliflozina 10 mg por dia à não utilização de incremento medicamentoso via oral em pacientes com necessidade de intensificação de terapia hipoglicemiante.

**Horizonte temporal.** Utilizou-se um horizonte temporal de 40 anos, com objetivo de incluir desfechos macrovasculares e microvasculares do DM2.

**Duração do ciclo.** Cada ciclo no modelo teve duração de 6 meses.

**Taxa de desconto.** A taxa de desconto utilizada foi de 3,5% ao ano, com objetivo de manter consistência com o último relatório elaborado pela CONITEC sobre empagliflozina e dapagliflozina [113]. Entretanto, são apresentados também os resultados para taxa de desconto de 5%.

## 16.3) Parâmetros

### Parâmetros de custo

Os custos de aquisição de Dapagliflozina foram informados pela solicitante, sendo o mesmo custo já oferecido atualmente, enquanto os custos para aquisição de insulina e insumos necessários para o seu uso foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) [135], utilizando como referência o ano de 2021 (Tabela 11).

**Tabela 11. Custo de tratamento.**

Parâmetro	Custo	Fonte
Dapagliflozina (custo por comprimido)	R\$ 2,22	Informado pela solicitante
Dapagliflozina (custo anual)	R\$ 810,30	Informado pela solicitante
Custo de insulina NPH ou regular por kg por dia (1 unidade/kg/dia)	R\$ 0,0203	BPS, 2021 [135]
Agulhas para insulina por ano (2/dia)	R\$ 47,89	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]
Monitor (1 a cada cinco anos)	R\$ 14,40	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]
Fitas (120 unidades/ano)	R\$ 39,22	BPS 2021 [135], PCDT Diabetes 2020 [113]

BPS: Banco de Preços em Saúde. PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

O cálculo do custo de efeitos colaterais foi realizado utilizando metodologia de microcusteio.

No cálculo de desfechos macrovasculares e microvasculares, foi utilizado o custo médio de internações em 2021 calculado pelo DATASUS para eventos com evolução para óbito (Anexo 3), e nos casos sem evolução

para óbito, incluiu-se ao custo de internação o custo de acompanhamento de um ano calculado por microcusteio.

Também se calculou os custos de acompanhamento anual a longo prazo por microcusteio.



**Tabela 12. Custo de possíveis efeitos colaterais.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Custo</b>	<b>Fonte</b>
Cetoacidose diabética	R\$ 692,13	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Infecção genital	R\$ 35,68	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Infecção do trato urinário	R\$ 50,41	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Insuficiência renal aguda	R\$ 2.119,33	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Fratura	R\$ 5.801,80	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)

**Tabela 13. Custo de eventos macrovasculares e microvasculares.**

Parâmetro	Custo do evento com evolução para óbito	Custo do evento sem evolução para óbito	Código (CID e/ou código de internação)
Hospitalização por angina	R\$ 8.181,18	R\$ 5.493,29	I20
IM	R\$ 4.161,17	R\$ 5.273,83	I21
Hospitalização por IC	R\$ 2.958,81	R\$ 2.923,84	I50
AVC	R\$ 2.574,87	R\$ 2.239,18	I63 ou I64
Intervenção percutânea coronariana	R\$ 9.166,20	R\$ 12.723,96	04.06.03.001-4, 04.06.03.002-2, 04.06.03.003-0 ou 04.06.03.004-9
Revascularização miocárdica cirúrgica	R\$ 15.020,71	R\$ 14.010,66	04.06.01.092-7, 04.06.01.093-5, 04.06.01.094-3 ou 04.06.01.095-1
Revascularização cirúrgica em membro superior ou inferior	R\$ 5.221,55	R\$ 2.817,53	04.06.02.042-6, 04.06.02.043-4, 04.06.02.044-2 ou 04.06.02.045-0
Tratamento de retinopatia diabética		R\$ 2.266,09	04.05.03.004-5 ou 04.05.03.019-3
Tratamento de úlcera de membro inferior		R\$ 932,41	E10, E11 ou E14, com 04.15.04.003-5 ou 04.15.04.004-3
Amputação de membro inferior		R\$ 5.698,78	04.08.05.001-2

IM: Infarto do Miocárdio; IC: Insuficiência Cardíaca; AVC: Acidente Vascular Cerebral. O custo médio de internação foi calculado através do programa TabWin, utilizando como referência o ano de 2021 [136]. Nos casos sem evolução para óbito, foi acrescido o custo de acompanhamento no primeiro ano no cálculo dos custos de hospitalização por angina, IM, IC, AVC, intervenção percutânea coronariana e revascularização miocárdica cirúrgica (vide Anexo 3)

**Tabela 14. Custo de acompanhamento de desfechos macrovasculares e microvasculares.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Custo</b>	<b>Fonte</b>
Doença arterial coronariana	R\$ 1.167,31	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
IC	R\$ 516,53	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
AVC	R\$ 585,52	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 2	R\$ 132,93	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 3	R\$ 411,77	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC estágio 4-5	R\$ 4.585,59	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
DRC terminal, primeiro ano	R\$ 59.962,48	[137]
DRC terminal, manutenção	R\$ 56.853,58	[137]

#### **Parâmetros de efetividade e efeitos colaterais**

Os parâmetros de efetividade do tratamento foram calculados a partir dos dados do estudo DECLARE [18], haja vista que o mesmo foi o único estudo a investigar desfechos de longo-prazo, como eventos cardiovasculares, e que a população para a qual o medicamento está sendo proposto é semelhante à população total do DECLARE (Tabela 15).

**Tabela 15. Parâmetros de efetividade de tratamento utilizados no modelo.**

Parâmetro	Dapagliflozina		Sem adição de hipoglicemiante oral		Insulina	
	Estimativa	Erro padrão	Estimativa	Erro padrão	Estimativa	Erro padrão
Mudança de HbA1c (Ano 1)	-0,679	-0,136	-0,151	-0,030	-1,110	0,222
Mudança de PAS (Ano 1)	-2,810	-0,562	-0,409	-0,082	0,000	0,000
Mudança de PAD (Ano 1)	-1,540	-0,309	-0,690	-0,138	0,000	0,000
Alteração de peso corporal total	-2,400	-0,483	-0,630	-0,126	1,900	0,380
Mudança anual de TFG (ml/min/1.73 <sup>2</sup> )	-1,780	0,216	-2,440	0,216	-2,440	0,216

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

O risco de efeitos colaterais e descontinuação também foi extraído do estudo DECLARE, conforme apontado na Tabela 16.

**Tabela 16. Risco de efeitos colaterais e descontinuação por ciclo.**

Parâmetro	Dapagliflozina		Sem adição de hipoglicemiante oral		Insulina	
	Estimativa	Erro padrão	Estimativa	Erro padrão	Estimativa	Erro padrão
Cetoacidose diabética	0,0007	0,0001	0,0003	0,0001	0,0003	0,0001
Infecção genital	0,0021	0,0004	0,0025	0,0005	0,0025	0,0005
Infecção urinária	0,0035	0,0007	0,0037	0,0007	0,0037	0,0007
Insuficiência renal aguda	0,0035	0,0007	0,0049	0,0010	0,0049	0,0010
Fratura	0,0126	0,0025	0,0122	0,0024	0,0122	0,0024
Hipoglicemia (n/ano)	0,0016	0,0003	0,0023	0,0004	0,0220	0,0040
Descontinuação	0,0580	0,0058	0,0490	0,0049	-	-

### Parâmetros clínicos

O perfil demográfico, de história clínica de eventos e de FRCV basais foi calculado a partir da média destes parâmetros encontrados na PNS 2019 [27]. Na estimativa de fatores de risco aferidos por exames laboratoriais, cujos parâmetros estavam indisponíveis na PNS, utilizou-se como referência a população total do estudo DECLARE [18], assim como na prevalência de retinopatia diabética e cirurgia de revascularização não coronariana.

No cenário base, o perfil clínico e demográfico calculado utilizando a PNS 2019 [138] consiste em pessoas com os critérios de participação do estudo DECLARE [18]. Especificamente, incluiu-se pessoas com diagnóstico de diabetes, 40-64 anos com histórico de DCV (AVC, IM, amputação, ou histórico de cateterismo ou revascularização miocárdica), ou homens com 55 anos ou mais e presença de ao menos um FRCV, ou mulheres com 60 anos ou mais e presença de ao menos um FRCV. A presença de FRCV foi considerada quando autorrelato de tabagismo, dislipidemia ou hipertensão. Foram excluídas pessoas com 65 anos ou mais com histórico de DCV, pois esta população já está contemplada em recomendação prévia [71].

**Tabela 17. Parâmetros demográficos e histórico clínico.**

Parâmetro	Parâmetros		Fonte
	Base	EP	
Idade (anos)	66,710	6,671	PNS, 2019 [138]
Feminino (%)	0,595	0,009	PNS, 2019 [138]
Duração previa do diabetes (anos)	13,261	1,326	PNS, 2019 [138]
Indígena (%)	1,680	0,010	PNS, 2019 [138]
Amarelo (%)	0,125	0,006	PNS, 2019 [138]
Preto (%)	0,004	0,001	PNS, 2019 [138]
Pardo (%)	0,017	0,002	PNS, 2019 [138]
Tabagista (%)	0,413	0,009	PNS, 2019 [138]
Fibrilação atrial (%)	0,072	0,004	PNS, 2019 [138]
Doença vascular periférica (%)	0,028	0,003	PNS, 2019 [138]
Angina (%)	0,038	0,003	PNS, 2019 [138]
IM (%)	0,053	0,004	PNS, 2019 [138]
IC (%)	0,047	0,004	PNS, 2019 [138]
AVC (%)	0,053	0,004	PNS, 2019 [138]
Amputação (%)	0,028	0,003	PNS, 2019 [138]
Cirurgia de revascularização ou intervenção percutânea coronariana (%)	0,056	0,004	PNS, 2019 [138]
Retinopatia (%)†	0,124	0,025	Wiviott, 2019 [18]
Revascularização não coronariana (%)†	0,013	0,003	Wiviott, 2019 [18]
Uso prévio de insulina (%)	0,170	0,007	PNS, 2019 [138]

EP: Erro Padrão; IM: Infarto do Miocárdio; IC: Insuficiência Cardíaca; AVC: Acidente Vascular Cerebral. \*Excluídos pacientes com 65 anos ou mais com DCV estabelecida, pois esta população já foi incorporada em avaliação prévia. †Parâmetros utilizando como referência os dados originados do DECLARE.

**Tabela 18. Parâmetros laboratoriais.**

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão
HbA1c (%)	8,30	1,66
Colesterol total (mg/dL)	169,88	0,35
Colesterol HDL (mg/dL)	46,33	0,09
Colesterol LDL (mg/dL)	88,80	0,27
PAS (mmHg)	135,00	0,12
PAD (mmHg)	78,00	0,07
Peso (kg)	90,60	18,12
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1.73 <sup>2</sup> )	86,10	0,17
Hemoglobina (g/dL)	14,50	0,00
Albuminúria (mg/L)	51,00	0,00
Leucócitos sanguíneos (x10 <sup>6</sup> /mL)	6,80	0,00
Frequência cardíaca (bpm)	73,00	0,08
Variabilidade de glicemia (mg/dL)	37,26	0,19
Hematócrito (%)	41,12	0,13

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica. Fonte: Estudo DECLARE [18].

### Parâmetros de utilidades

A utilidade de base utilizou como referência a utilidade basal da população brasileira com um decréscimo pela presença de diabetes. Decréscimos de utilidade foram associados a eventos relacionados à DM2 a partir da literatura publicada previamente (Tabela 19), com parâmetros de utilidade derivados de estudos nacionais ou, quando não disponíveis, de estudos internacionais.

**Tabela 19. Decréscimos de utilidade associados a eventos.**

Evento	Utilidade		Fonte
	Estimativa	Erro padrão	
População brasileira	0,85	0,085	[139]
Decréscimo por DM2	-0,101	0,01	[140]
Doença arterial coronariana	-0,187	0,019	[141]
IM	-0,039	0,004	[142]
IC	-0,143	0,014	[143]
AVC	-0,210	0,021	[144]
Cegueira	-0,193	0,019	[145]
DRC terminal*	-0,120	0,012	[146]
Úlcera de membro inferior	-0,170	0,017	[147]
Mudança de peso corporal (por unidade de IMC)	-0,006	0,001	[147]

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IM: infarto do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral; DRC: doença renal crônica; IMC: índice de massa corporal. \*Em pacientes com DRC terminal, considerou-se uma prevalência de hemodiálise de 90,06%, de diálise peritoneal de 7,2% e de transplante renal de 2,48%, conforme apontado no cálculo do custo de DRC terminal no

## 16.4) Resultados

- **Considerando a taxa de desconto de 3,5% usada anteriormente para avaliação de dapagliflozina pela CONITEC**

O tratamento com dapagliflozina resultou em 12,00 anos de vida descontados e 7,71 QALYs descontados, comparados a 11,93 anos de vida descontados e 7,59 QALYs descontados no grupo controle (um ganho incremental de 0,11 QALYs descontados e 0,07 anos de vida descontados por paciente).

O modelo de custo-efetividade identificou, no seguimento de 40 anos, uma incidência menor de DRC terminal e hospitalizações por IC no grupo dapagliflozina, comparado ao grupo controle, sem diferença substancial nos outros desfechos. Todos os pacientes evoluíram com óbito ao longo do seguimento.

O custo total do tratamento no grupo utilizando dapagliflozina foi R\$ 28.637,15, enquanto no grupo controle houve um custo total de R\$ 28.113,04, um custo incremental de R\$ 524,11 por paciente com o uso de dapagliflozina (Tabela 20). As maiores diferenças foram observadas no custo com DRC (-R\$ 5.595,48) e custo do tratamento medicamentoso (R\$ 6.145,92). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 7.915,30 por ano de vida salvo e R\$ 4.674,15 por QALY, considerando-se uma tecnologia custo-efetiva quando utilizado um limiar de custo-efetividade incremental de 1 PIB por capita (R\$ 35.162,70).

**Tabela 20. Resultados das análises usando a taxa de desconto de 3,5%, mesma taxa adotada no último relatório da CONITEC para avaliação de dapagliflozina**

	Resultados
Custo incremental total	R\$ 524,11
QALYs incrementais	0,11
Anos de vida incrementais	0,07
ICER/QALY	R\$ 4.674,15

FRCV: Fator de Risco Cardiovascular; DCV: Doença Cardiovascular; QALYs: Anos de Vida Ajustados por Qualidade; ICER: Razão de Custo-Efetividade Incremental.

- **Considerando a taxa de desconto de 5% conforme orientado pelas diretrizes**

O tratamento com dapagliflozina resultou em 10,72 anos de vida descontados e 6,94 QALYs descontados, comparados a 10,72 anos de vida descontados e 6,84 QALYs descontados no grupo controle (um ganho incremental de 0,09 QALYs descontados e 0,05 anos de vida descontados por paciente).

O modelo de custo-efetividade identificou, no seguimento de 40 anos, uma incidência menor de DRC terminal e hospitalizações por IC no grupo dapagliflozina, comparado ao grupo controle, sem diferença substancial nos outros desfechos. Todos os pacientes evoluíram com óbito ao longo do seguimento.

O custo total do tratamento no grupo utilizando dapagliflozina foi R\$ 23.851,87, enquanto no grupo controle houve um custo total de R\$ 22.234,32, um custo incremental de R\$ 1.617,55 por paciente com o uso de dapagliflozina (Tabela 20). A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 34.577,96 por ano de vida salvo e R\$ 17.819,38 por QALY, considerando-se uma tecnologia custo-efetiva quando utilizado um limiar de custo-efetividade incremental de 1 PIB por capita (R\$ 35.162,70).

Tabela 21: Resultados considerando taxa de desconto de 5%

	Resultados
Custo incremental total	R\$ 1.617,55
QALYs incrementais	0,09
Anos de vida incrementais	0,05
ICER/QALY	R\$ 17.819,38

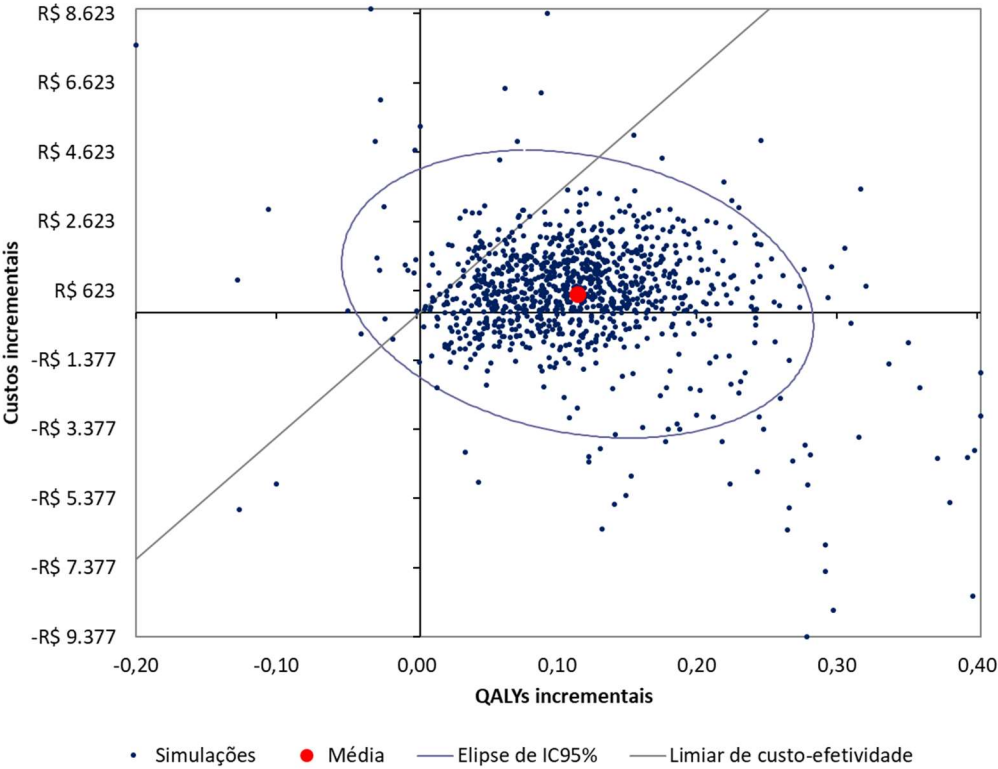
16.5) Análise de sensibilidade probabilística

Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações diferentes, em cada uma os parâmetros sendo variados de acordo com suas probabilidades de distribuição. O resultado de cada iteração é mostrado na Figura 17.

Quando considerada a mesma taxa de desconto aplicada anteriormente na avaliação pela CONITEC (5%), observa-se que o uso de dapagliflozina foi custo-efetivo em 78,10% das simulações com limiar de 1 PIB per capita (R\$ 35.162,70). Já quando considerada a mesma taxa de desconto aplicada anteriormente na avaliação pela CONITEC (3,5%), observa-se que o uso de dapagliflozina foi custo-efetivo em 93,3% das simulações com limiar de 1 PIB per capita (R\$ 35.162,70). A curva de aceitabilidade de custo-efetividade está indicada na Figura 14.

Figura 13. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Taxa de desconto de 3,5%



Taxa de desconto de 5%



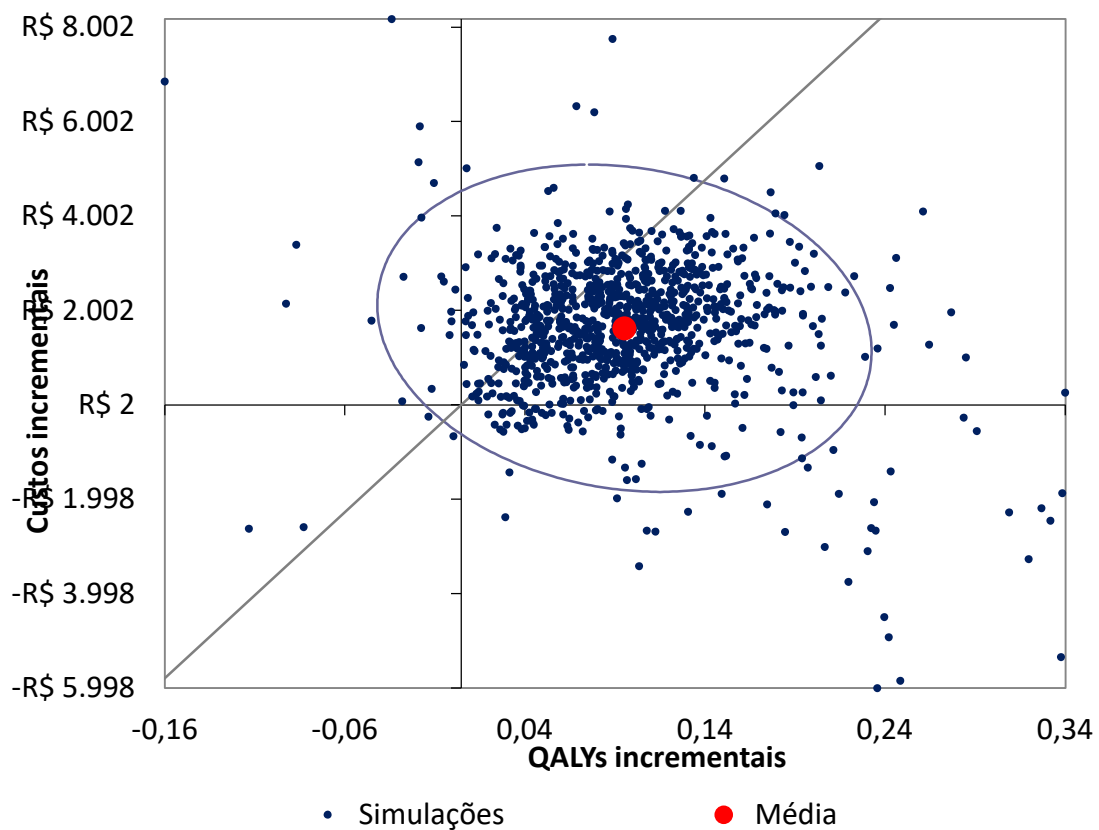
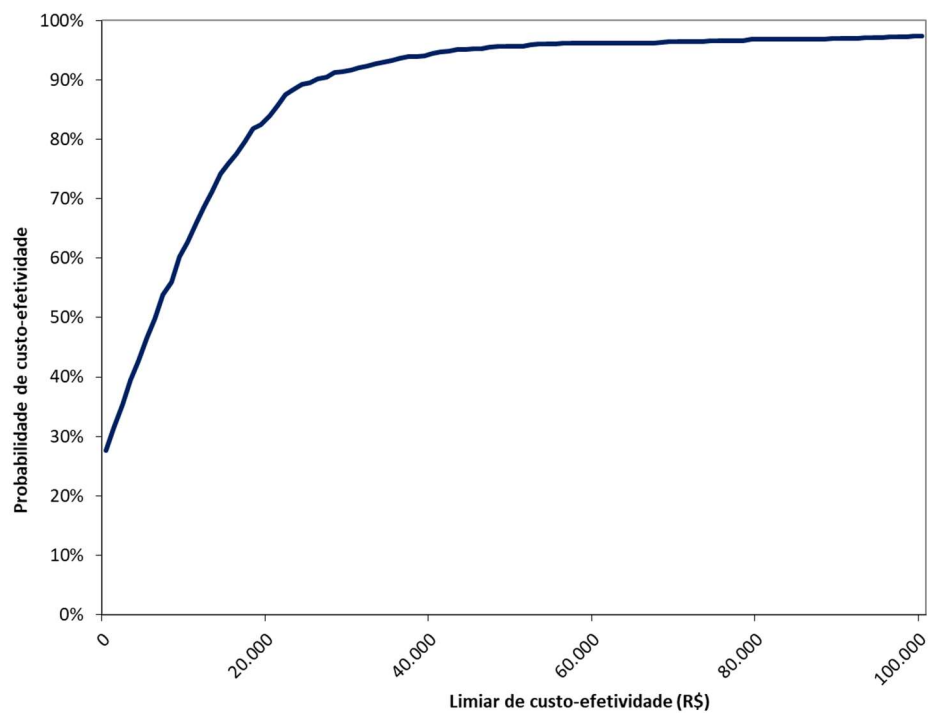
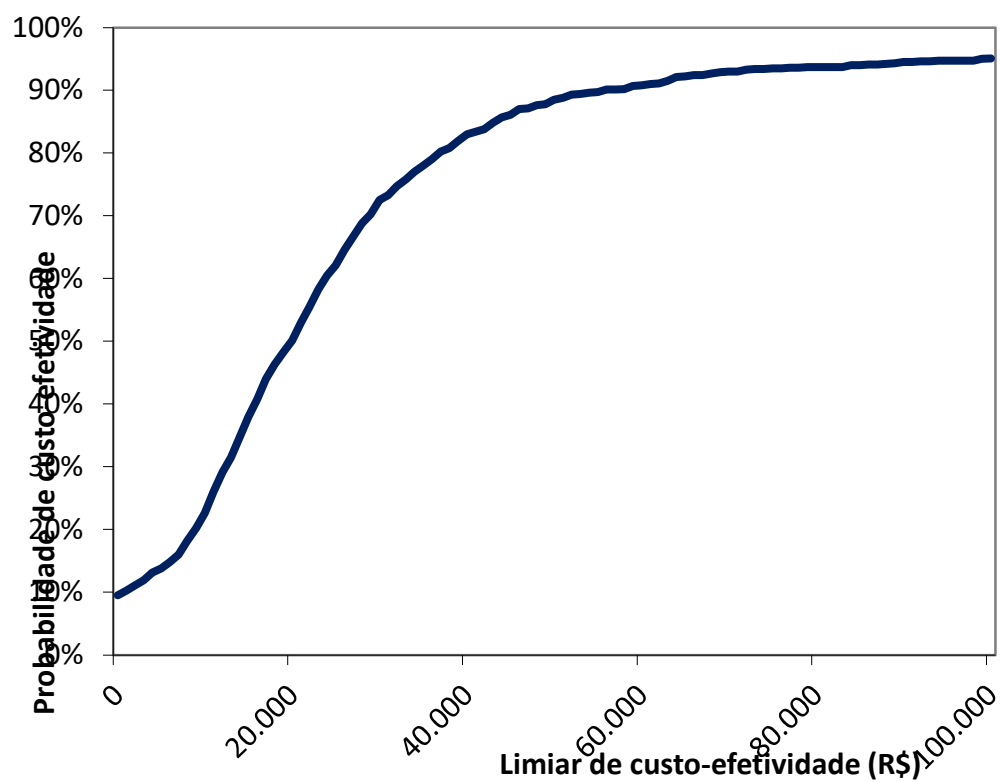


Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

Taxa de desconto de 3,5%



Taxa de desconto de 5%



### 16.6) Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo foi modificado individualmente (Tabela 22), observando-se os efeitos no resultado, avaliado em ICER (custo incremental/QALY incremental).

**Tabela 22. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística.**

Grupo do parâmetro	Parâmetro	Valor superior	Valor inferior	Tipo de variação
Parâmetros gerais	Taxa de desconto (%)	0,075	0	Absoluta
	Horizonte temporal (anos)	50	30	Absoluta
Demografia	Idade (anos)	75	35	Absoluta
	Proporção feminino (%)	1	0	Absoluta
	Tabagismo (%)	1	0	Absoluta
Fatores clínicos	HbA1c basal (%)	9	6	Percentual
	Efeito de tratamento na HbA1c (%)	20	20	Percentual
	Efeito de tratamento no peso (kg)	20	20	Percentual
	Frequência de hipoglicemia severa	20	20	Percentual
	Frequência de eventos adversos	20	20	Percentual
Custos	Custo de eventos adversos	20	20	Percentual
Utilidade	Utilidade de base	20	20	Percentual
	Desutilidade de eventos	20	20	Percentual

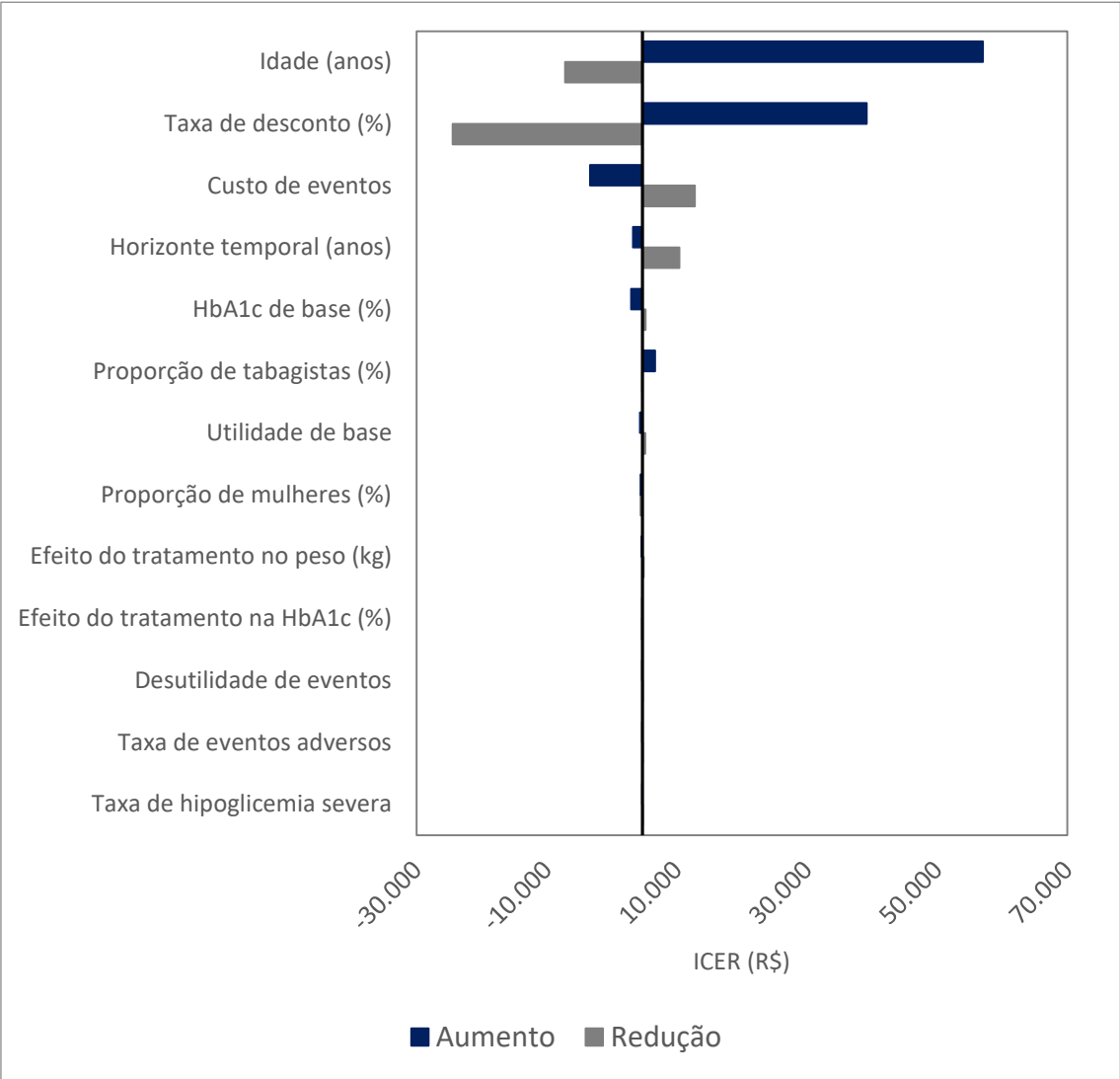
PAS: Pressão Arterial Sistólica.

Os parâmetros com maior influência no ICER foram idade de início do tratamento e a taxa de desconto e o próprio desconto considerado. Quando considerada a taxa de desconto de 3,5%, com redução da idade de início do tratamento para 35 anos, o tratamento ficou dominante (ICER -R\$ 7.164,71), e com o aumento para 75 anos o ICER aumentou para R\$ 57.025,98, demonstrando o benefício maior na redução de eventos cardiorrenais ao longo da vida para pacientes mais jovem. Um aumento na taxa de desconto para custos e benefícios para 5% ao ano aumentou o ICER para R\$ 17.819,38, um aumento para 7,5% aumentou o ICER para R\$ 39.179,86, enquanto não aplicar nenhum desconto tornou a tecnologia dominante (ICER -R\$ 24.445,42).

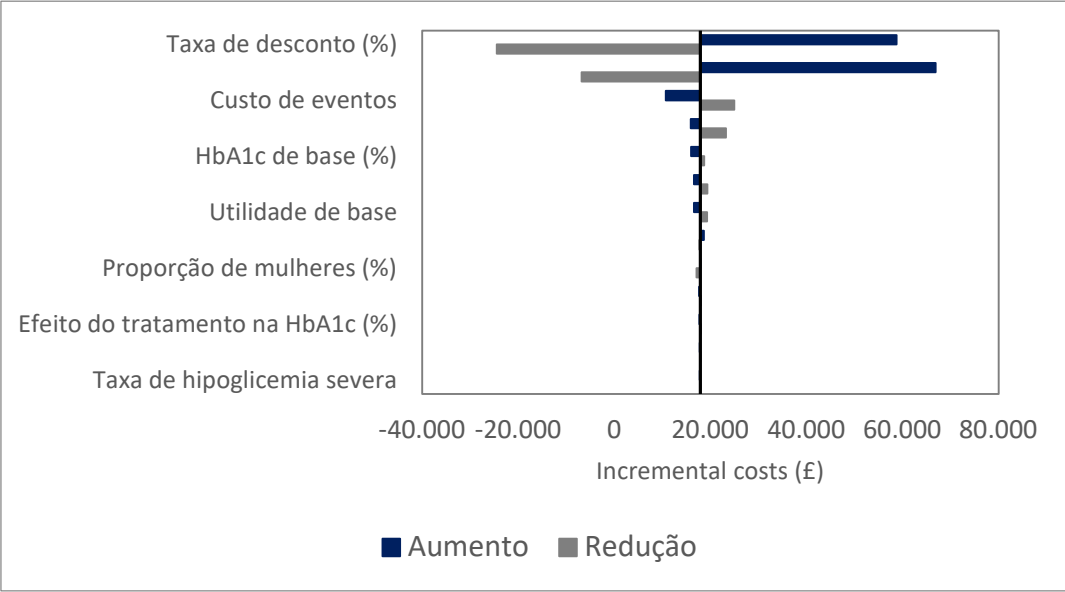
Alterações de idade e perfil clínico foram investigadas com maior detalhamento nas análises de cenário, onde modificou-se a idade associada a mudanças de perfis clínicos esperados para pessoas na faixa etária especificada.

Figura 15. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística.

Desconto de 3,5%



Desconto de 5%



# 17. Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida para estimar o impacto orçamentário de modificações no protocolo de disponibilização de dapagliflozina no SUS. O horizonte temporal considerado é de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. Utilizou-se a perspectiva do SUS e abrangência nacional para estimar os custos com a incorporação da dapagliflozina, ou mantendo-se as recomendações atuais.

## 17.1) População elegível

A população elegível foi considerada como as pessoas com diabetes acima de 40 anos com presença de DCV, ou homens acima de 55 anos com um ou mais FRCV, ou mulheres acima de 60 anos com um ou mais FRCV. Utilizaram-se os critérios de DCV e FRCV semelhantes aos critérios do estudo DECLARE [18], que também são os critérios sugeridos para incorporação no SUS.

A população brasileira de homens e mulheres nas faixas especificadas foi calculada a partir das estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no período de 2022 a 2026 [148]. Para a estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento em cada ano, foram calculados a prevalência de diabetes por faixa etária e sexo segundo a PNS de 2019 [138]. A prevalência de pessoas com FRCV ou DCV nas faixas etárias especificadas também foi calculada a partir da base de dados da PNS 2019 [138], e necessidade de intensificação medicamentosa segundo o estudo ELSA Brasil, dado usado na última avaliação da CONITEC para dapagliflozina [149].

**Tabela 23. População incluída na análise de impacto orçamentário**

Ano	18-64 anos
2022	133.407.945
2023	134.490.661
2024	135.468.514
2025	136.340.510
2026	137.106.661

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2022 [148]

**Tabela 24. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário para estimativa da população candidata ao tratamento.**

Parâmetro	Estimativa	IC min	IC max	Fonte
Prevalência de DM 40-64 anos	9,72%	7,82%	11,63%	PNS 2019 [138]
Prevalência de DM em homens 55-64 anos	13,73%	11,04%	16,42%	PNS 2019 [138]
Prevalência de DM em mulheres 60-64 anos	16,35%	13,14%	19,55%	PNS 2019 [138]
Prevalência de DM 65 ou mais	22,30%	17,93%	26,67%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com FRCV sem DCV em homens 55-64 anos	59,91%	48,17%	71,66%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com FRCV sem DCV em mulheres 60-64 anos	67,47%	54,25%	80,70%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com FRCV sem DCV 65 anos ou mais	62,95%	50,61%	75,29%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com DCV 18-64 anos	11,41%	9,17%	13,65%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com DCV 40-64 anos	12,74%	10,24%	15,24%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com DCV homens 55-64 anos	19,62%	15,78%	23,47%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com DCV mulheres 60-64 anos	17,40%	13,99%	20,81%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM com DCV 65 ou mais	22,85%	18,37%	27,33%	PNS 2019 [138]
Proporção de pacientes com DM em necessidade de segunda intensificação medicamentosa	6,05%	4,86%	7,24%	ELSA Brasil 2008-2010. Relatório da CONITEC para dapagliflozina e empagliflozina [113]
Proporção de pacientes com DM2 entre os pacientes com DM	90%			IDF, 2020 [3]

DM: diabetes mellitus; FRCV: fatores de risco cardiovasculares; DCV: doenças cardiovasculares; PNS: Pesquisa Nacional em Saúde.

**Tabela 25. População total de pessoas candidatas ao tratamento, conforme critérios de incorporação.**

Ano	População elegível
2022	319.793
2023	330.924
2024	342.103
2025	353.261
2026	364.395

DCV: doença cardiovascular; FRCV: fator de risco cardiovascular.

## 17.2) Risco de eventos

Os riscos de eventos que podem influenciar no custo de tratamento da dapagliflozina foram calculados utilizando-se os dados do estudo DECLARE [18], estando identificados na Tabela 26.

**Tabela 26. Risco de eventos na análise de impacto orçamentário (por ano).**

Parâmetro	Estimativa	IC min	IC max	Fonte
Risco de progressão de DRC (dapagliflozina)	0,0037	0,0030	0,0045	Wiviott 2019 [18]
Risco de progressão de DRC (controle)	0,0070	0,0057	0,0084	Wiviott 2019 [18]
Risco de internações por insuficiência cardíaca (dapagliflozina)	0,0062	0,0050	0,0075	Wiviott 2019 [18]
Risco de internações por insuficiência cardíaca (controle)	0,0085	0,0069	0,0102	Wiviott 2019 [18]
Risco de internação por insuficiência renal aguda (dapagliflozina)	0,0036	0,0030	0,0044	Wiviott 2019 [18]
Risco de internação por insuficiência renal aguda (controle)	0,0051	0,0042	0,0062	Wiviott 2019 [18]
Risco de infecção genital (dapagliflozina)	0,0022	0,0018	0,0027	Wiviott 2019 [18]
Risco de infecção genital (controle)	0,0003	0,0002	0,0003	Wiviott 2019 [18]
Mortalidade em pessoas com DRC terminal	15,45%	12,42%	18,47%	Matos, 2012 [150]

### 17.3) Custos

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário estão indicados na Tabela 27.

**Tabela 27. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.**

Parâmetro	Estimativa	IC min	IC max	Fonte
Custo anual de DRC terminal	R\$ 57.630,81	R\$ 43.223,10	R\$ 72.038,51	Silva et al., 2016 [137]
Custo internação por insuficiência cardíaca	R\$ 2.923,84	R\$ 2.192,88	R\$ 3.654,80	Custo médio de internação por CID-10 I50
Custo internação por insuficiência renal aguda	R\$ 2.119,33	R\$ 1.589,50	R\$ 2.649,16	Custo médio de internação por CID-10 N16
Custo infecção genital	R\$ 35,68	R\$ 26,76	R\$ 44,60	Microcusteio (Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica. Anexo 3)
Custo anual com dapagliflozina	R\$ 810,30	R\$ 607,73	R\$ 1.012,88	Informado pela solicitante

### 17.4) Market share

Para os efeitos deste modelo, a utilização de dapagliflozina na população com critérios foi simulada conforme apresentado na Tabela 28. O cenário base utiliza o mesmo market share no relatório da CONITEC [113] utilizado para a população com doença cardiovascular e ≥65 anos. Já o cenário alternativo traz uma taxa de difusão menor, considerando que a população proposta nesta submissão teria uma parcela maior dos pacientes atendidos na atenção básica, onde a difusão de novas tecnologias é menor, comparado com a população avaliada pela CONITEC anteriormente.

**Tabela 28. Market share do cenário base e dos cenários alternativos**

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário de <i>market share</i> base	40%	50%	60%	75%	90%
Cenário de <i>market share</i> alternativo 1	20%	30%	40%	55%	70%

## 18. Resultados da análise de impacto orçamentário

Partindo-se do preço mensal de R\$66,59 (ICMS 18%) e preço anual de R\$ 810,30 (ICMS 18%) para a compra de dapagliflozina, utilizando-se os parâmetros expostos anteriormente, serão apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário.

### 18.1) Cenário de *market share* base

O cenário de *market share* base considerou um *market share* inicial de 40%, aumentando ao longo de 5 anos até chegar a 90%, sendo este *market share* usada pela CONITEC para avaliação de dapagliflozina e empagliflozina em pacientes com DCV e ≥65 anos.

Observou-se uma incidência menor de doença renal terminal, internações por IC e insuficiência renal aguda, e um aumento na incidência de infecção genital no grupo em uso de dapagliflozina. O custo total com DRC terminal, IC e IRA foi menor ao utilizar dapagliflozina, comparado ao grupo controle, enquanto o custo com medicações foi maior.

Utilizando-se como critério de incorporação pessoas com DCV entre 40-64 anos, homens ≥55 anos com FRCV e mulheres ≥60 anos com FRCV, o impacto orçamentário incremental considerando o cenário base de Market share foi de R\$81.793.349,95 no primeiro ano até R\$ 108.415.020,74 no quinto ano (Tabela 29), totalizando R\$462.160.721,79 ao longo de 5 anos (Figura 16).

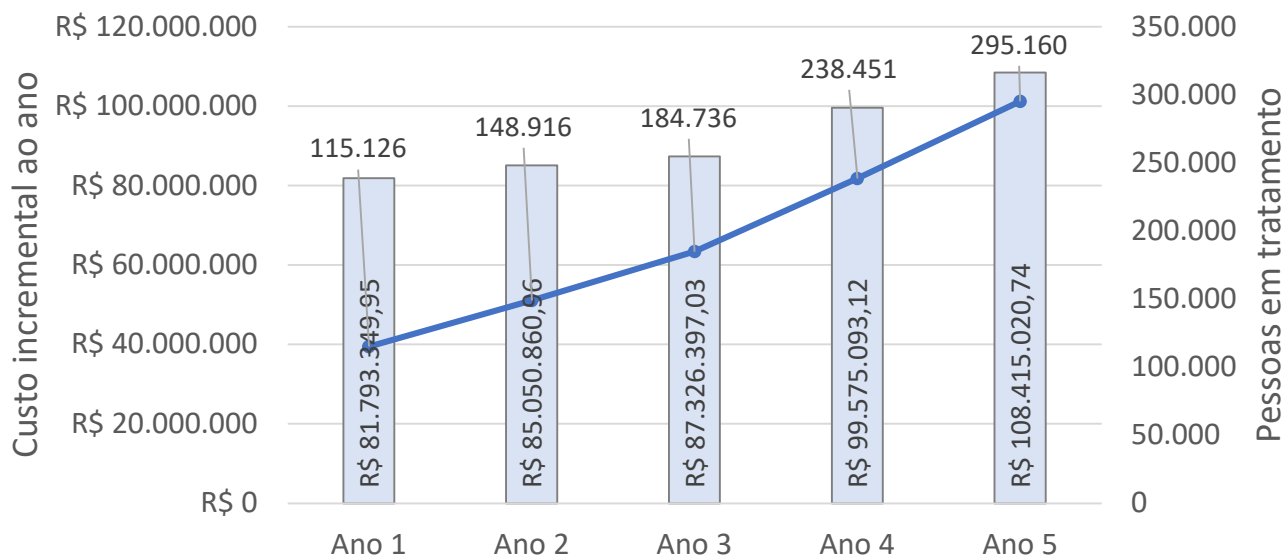
**Tabela 29. Custo de tratamento com e sem adoção de dapagliflozina no cenário base.**

Ano	Pessoas em tratamento	Custo grupo controle	Custo grupo dapagliflozina	Custo incremental
1	R\$ 115.125,56	R\$ 25.220.482,66	R\$ 107.013.832,61	R\$ 81.793.349,95
2	R\$ 148.915,71	R\$ 77.478.379,83	R\$ 162.529.240,78	R\$ 85.050.860,96
3	R\$ 184.735,54	R\$ 134.728.152,07	R\$ 222.054.549,10	R\$ 87.326.397,03
4	R\$ 238.451,19	R\$ 201.728.056,28	R\$ 301.303.149,40	R\$ 99.575.093,12
5	R\$ 295.159,79	R\$ 281.255.724,73	R\$ 389.670.745,47	R\$ 108.415.020,74
Total		R\$ 720.410.795,57	R\$ 1.182.571.517,36	R\$ 462.160.721,79



IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda; DRC: doença renal crônica.

**Figura 16. Impacto orçamentário no cenário base**



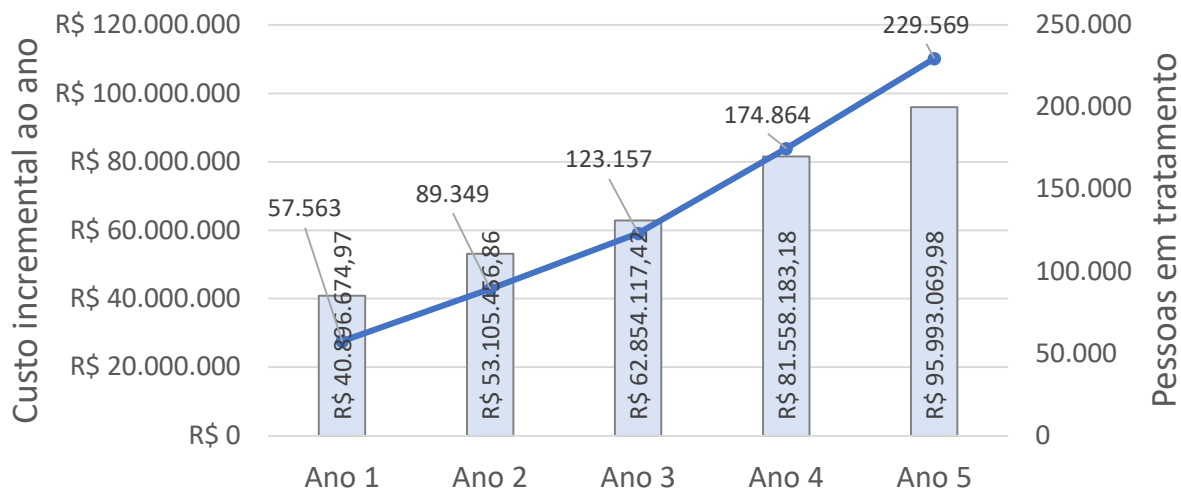
Cabe destacar que dapagliflozina atualmente também está em avaliação pela CONITEC para incorporação nas indicações de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e doença renal crônica.

Considerando que a prevalência de insuficiência cardíaca na população com DM2 é de 25% [151], e dentre esses 50% trata-se de ICFEr [152,153], e considerando que a prevalência de DRC entre os pacientes com DM2 é de 34,6% [154], se as duas indicações forem incorporadas uma parte dos pacientes na presente proposta de expansão de diabetes mellitus tipo 2 já estaria em uso de dapagliflozina pelas outras indicações e logo o número de pacientes e consequentemente o impacto orçamentário teria uma redução de 47,1%.

## 18.2) Cenário Alternativo 1: menor *market share*

A análise no Cenário Alternativo 1 considerou o início com *market share* em 20%, aumentando até 70% ao longo de 5 anos (Tabela 28). Adotando-se esta hipótese e mantendo-se todas as outras variáveis sem alterações, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 40.896.674,97 no primeiro ano até R\$ 95.993.069,98 no quinto ano, totalizando R\$ 334.407.502,42 ao longo de 5 anos (Figura 17).

**Figura 17. Impacto orçamentário em cenário com taxa de difusão mais lenta.**

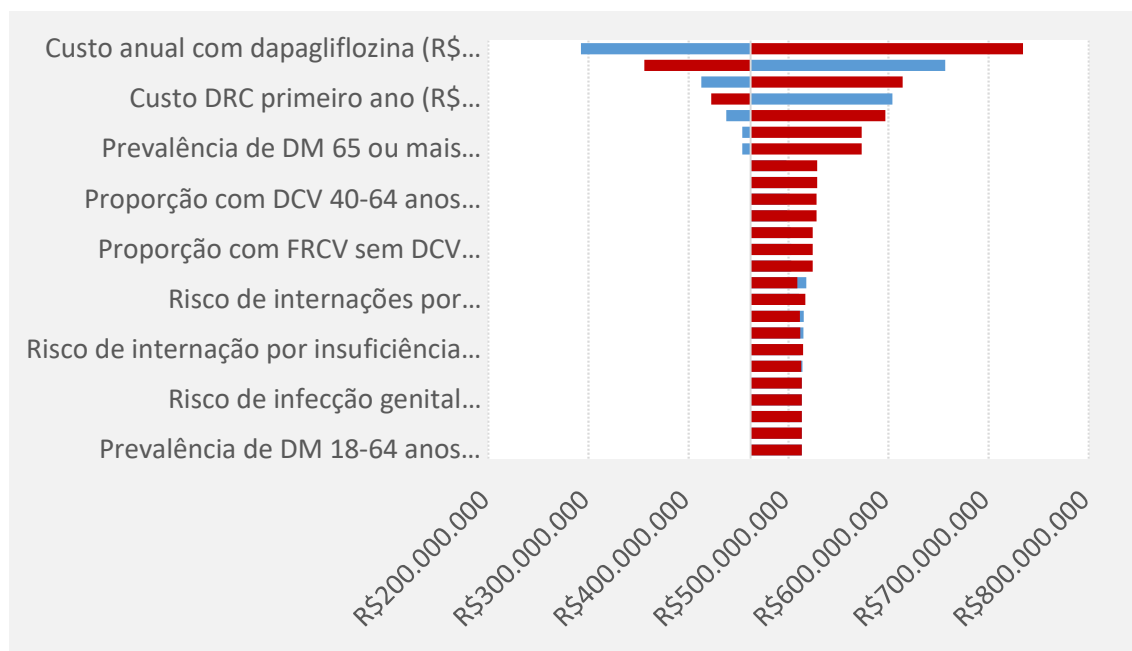


### 18.3) Análise de sensibilidade determinística

A robustez dos achados foi investigada através da realização de uma análise de sensibilidade determinística, onde cada parâmetro foi variado individualmente, observando-se o impacto orçamentário total do cenário base.

Observa-se que o preço da dapagliflozina foi o parâmetro que mais impactou na análise. Um aumento em 25% no preço aumentou o impacto orçamentário para R\$ 734.631.029,82, e uma diminuição de 25% reduziu-o para R\$ 292.392.796,38 (Figura 18).

**Figura 18. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística**



DRC: doença renal crônica; FRCV: fator de risco cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiência cardíaca; IRA: insuficiência renal aguda.

## 19. Recomendações de agências internacionais de regulação e ATS

No Brasil, o registro de Forxiga® (dapagliflozina) foi inicialmente aprovado em 2017 pela ANVISA, sob número de registro MS 1.1618.0259. Em março de 2020, o medicamento passou a ser incorporado no SUS no tratamento de pessoas com DM2, com idade superior a 65 anos e DCV estabelecida que não conseguiram controle adequado com metformina e sulfonilureia.

A dapagliflozina foi listada pela OMS como medicamento essencial para o tratamento de DM2 em 2021. A OMS pontuou que a recomendação foi devido ao alto nível de evidência na redução de mortalidade por todas as causas, MACE, eventos renais e por seu reconhecido perfil de segurança [91].

O status de recomendação sobre o uso de dapagliflozina foi pesquisado no Reino Unido, Portugal, Austrália, Canadá e França, sendo encontradas as seguintes recomendações:

- A agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) desde fevereiro de 2022 passou a orientar o uso de dapagliflozina como primeira linha no tratamento de diabetes para pacientes com alto risco cardiovascular ou com doença cardiovascular estabelecida [155].
- Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) recomenda o uso de dapagliflozina no controle glicêmico de pessoas com DM2 em associação com outros antidiabéticos (incluindo insulina) em segunda linha em associação à metformina se houver contraindicação ou reação adversa a sulfonilureias, ou em terceira linha após metformina e sulfonilureia [156].
- A agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) em 2020 recomenda o reembolso de dapagliflozina no tratamento de adultos com DM2 insuficientemente controlada com o uso de metformina ou sulfonilureia, em terapia dupla, ou em terapia tripla com metformina e sulfonilureia, sem recomendar como terapia dupla com insulina [157].
- Na Austrália, desde 2013 a agência *Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomenda o uso de dapagliflozina em monoterapia associada a dieta e exercícios físicos, em terapia combinada inicial associada a metformina, ou em terapias combinadas com metformina ou outros hipoglicemiantes, ou em combinação com insulina, com ou sem outros medicamentos associados [158].
- No Canadá, a agência *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda a utilização de dapagliflozina após o uso de metformina ou sulfonilureia sem controle glicêmico adequado, e em associação a insulina, com ou sem metformina [159].

## 20. Considerações finais

Apesar das terapias já disponíveis no SUS para tratamento de DM2, os eventos cardiovasculares continuam sendo a principal causa de óbito e hospitalização nesses pacientes. Além disso, os eventos renais também continuam sendo uma preocupação, uma vez que a segunda causa de diálise no Brasil é devido ao diabetes (31%). De acordo com as evidências apresentadas, dapagliflozina apresenta-se como uma opção de tratamento necessária no Sistema Único de Saúde, sobretudo por sua eficácia demonstrada na redução de eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e eventos renais em pacientes com DM2. Em resumo, destacam-se as seguintes considerações:

- Em um ECR com alto nível de evidência mais de 17 mil participantes com acompanhamento de longo prazo, dapagliflozina esteve associada a uma redução de 47% no desfecho renal (qualidade de evidência alta), e 17% no desfecho de internações por IC ou morte cardiovascular (qualidade de evidência moderada);
- Os benefícios da dapagliflozina foram observados nos diversos subgrupos populacionais, incluindo pessoas em prevenção primária e secundária de DCV;

- Além disso, dapagliflozina possui efeitos significativos no controle glicêmico, redução do peso corporal e controle da pressão arterial em pessoas com DM2 (qualidade de evidência alta para todos os desfechos);
- Quanto à segurança, dapagliflozina apresenta bom perfil de tolerabilidade e facilidade de manejo, sendo uma opção de mais fácil manejo para a intensificação de tratamento vs a insulina.
- Dapagliflozina é recomendada como parte da estratégia para tratamento do DM2 pelas diversas agências de incorporação pesquisadas, sendo considerada ainda como um medicamento essencial pela OMS;
- Algumas agências como o NICE, vem ampliando a população com reembolso para dapagliflozina devido a consolidação ao longo dos anos dos benefícios deste medicamento. Desde fevereiro de 2022 a dapagliflozina foi estabelecida como primeira linha de tratamento para pacientes com DCV ou risco de DCV.
- Na análise econômica, observou-se um ICER de R\$ 4.674,15 por QALY , correspondente a apenas 13,3% do PIB *per capita*, sendo, portanto, custo efetivo quando considerado o limiar de 1 PIB per capita.
- Na análise de impacto orçamentário, ao considerar-se o cenário com maior taxa de incorporação, a partir do quinto ano observa-se redução no impacto orçamentário comparado ao impacto orçamentário no ano anterior, o que foi relacionado à prevenção de progressão para DRC;
- Dapagliflozina é um medicamento com bom perfil de tolerabilidade, sem diferença versus placebos em eventos de hipoglicemia e ITU na meta-análise conduzida neste relatório e apresenta comodidade posológica com dosagem única de 10 mg uma vez ao dia. Além disso, não necessita de outras tecnologias para diagnóstico ou terapêutica, e atualmente já está disponível no SUS para tratamento de pacientes com DM2 com DCV acima de 65 anos.

Por este conjunto de motivos, entende-se que o acesso a dapagliflozina (Forxiga®) deve ser ampliado no SUS para incluir pessoas com DCV mais jovens e pessoas em prevenção primária de DCV com FRCV.

## REFERÊNCIAS

- [1] Bennett JE, Kontis V, Mathers CD, Guillot M, Rehm J, Chalkidou K, et al. NCD Countdown 2030: pathways to achieving Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet* 2020;396:918–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31761-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31761-X).
- [2] Bahia LR, da Rosa MQM, Araujo DV, Correia MG, dos Rosa R dos S, Duncan BB, et al. Economic burden of diabetes in Brazil in 2014. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2019;11:54. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0448-4>.
- [3] International Diabetes Foundation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. 2021.
- [4] Amorim RG, Guedes G da S, Vasconcelos SM de L, Santos JC de F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>.
- [5] Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *Brazilian Journal of Nephrology* 2022. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0198>.
- [6] Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- [7] Quarti Machado Rosa M, dos Santos Rosa R, Correia M, Araujo D, Bahia L, Toscano C. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018;15:294. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020294>.
- [8] Cahn A, Raz I, Leiter LA, Mosenzon O, Murphy SA, Goodrich EL, et al. Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: Analyses From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44:1159–67. <https://doi.org/10.2337/dc20-2492>.
- [9] Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: An overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of Medical Economics* 2011;14:646–55. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.610852>.
- [10] Dash S, Leiter LA. Residual cardiovascular risk among people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21:28–38. <https://doi.org/10.1111/dom.13646>.
- [11] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–93. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- [12] Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice* 2020;26:107–39. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- [13] 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 2022;45:S125–43. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.
- [14] Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2020;12:45. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00551-1>.
- [15] Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, Conectando Pessoas*; 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.
- [16] Khan FN, Hirsch IB. Diabetes and the WHO Model List of Essential Medicines. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022;10:16–7. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00318-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00318-1).

- [17] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin in Combination Therapy for Treating Type 2 Diabetes 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta288> (accessed April 22, 2022).
- [18] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- [19] Liu H, Sridhar VS, Boulet J, Dharia A, Khan A, Lawler PR, et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: from biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease. *Metabolism* 2022;126:154918. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154918>.
- [20] Brown E, Wilding JPH, Alam U, Barber TM, Karalliedde J, Cuthbertson DJ. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Annals of Medicine* 2021;53:2072–89. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1841281>.
- [21] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
- [22] Kerner W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:384–6. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366278>.
- [23] Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;621. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S67387>.
- [24] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017 2017. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (accessed February 4, 2022).
- [25] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14:88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- [26] Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *The Lancet* 2019;393:3–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32824-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32824-1).
- [27] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. <https://www.ibge.gov.br/Estatisticas/Sociais/Saude/9160-Pesquisa-Nacional-de-Saude.html?=&t=microdados> 2013.
- [28] Bracco PA, Gregg EW, Rolka DB, Schmidt MI, Barreto SM, Lotufo PA, et al. A nationwide analysis of the excess death attributable to diabetes in Brazil. *Journal of Global Health* 2020;10. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010401>.
- [29] Diabetes UK. Diabetes: Facts and Stats 2016. [https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/DiabetesUK\\_Facts\\_Stats\\_Oct16.pdf](https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/DiabetesUK_Facts_Stats_Oct16.pdf) (accessed February 4, 2022).
- [30] ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2014;11:133–73. <https://doi.org/10.1177/1479164114525548>.
- [31] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype. *Diabetes Care* 2013;36:908–13. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2017. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (accessed January 31, 2018).
- [33] McEwan P, Morgan AR, Boyce R, Bergenheim K, Gause-Nilsson IAM, Bhatt DL, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: An economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;23:1020–9. <https://doi.org/10.1111/dom.14308>.

- [34] Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013;5:57. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-57>.
- [35] Kalra S, Aydin H, Sahay M, Ghosh S, Ruder S, Tiwaskar M, et al. Cardiorenal Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus – Rational Use of Sodium–glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *European Endocrinology* 2020;16:113. <https://doi.org/10.17925/EE.2020.16.2.113>.
- [36] Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart Failure Due to Systolic Dysfunction and Mortality in Diabetes: Pooled Analysis of 39,505 Subjects. *Journal of Cardiac Failure* 2009;15:305–9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.11.006>.
- [37] Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting. *Circulation* 2016;133:2254–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020729>.
- [38] Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2013;10:330–6. <https://doi.org/10.1177/1479164112471064>.
- [39] Muzy J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS da, Schramm JM de A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública* 2021;37. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00076120>.
- [40] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015;3:105–13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- [41] Ramani G v., Uber PA, Mehra MR. Chronic Heart Failure: Contemporary Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:180–95. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0494>.
- [42] Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns—NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2016;4:e000154. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000154>.
- [43] Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney International* 2017;92:388–96. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.030>.
- [44] Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- [45] Gomes MB, Rathmann W, Charbonnel B, Khunti K, Kosiborod M, Nicolucci A, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus worldwide: Baseline patient characteristics in the global DISCOVER study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019;151:20–32. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.024>.
- [46] Ji L, Bonnet F, Charbonnel B, Gomes MB, Kosiborod M, Khunti K, et al. Towards an improved global understanding of treatment and outcomes in people with type 2 diabetes: Rationale and methods of the DISCOVER observational study program. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017;31:1188–96. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.03.011>.
- [47] Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova M v., et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovascular Diabetology* 2018;17:150. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0787-8>.
- [48] CHARBONNEL B, BONNET F, CHEN H, CID-RUZAF A J, FENICI P, GOMES MB, et al. Twelve-Month Changes in HbA1c, Fasting Plasma Glucose, and Weight among Patients with Type 2 Diabetes in 37 Countries—DISCOVER. *Diabetes* 2018;67. <https://doi.org/10.2337/db18-1615-P>.

- [49] Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetologica* 2010;47:137–45. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0138-z>.
- [50] Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global <scp>HAT</scp> study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18:907–15. <https://doi.org/10.1111/dom.12689>.
- [51] Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: An overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of Medical Economics* 2011;14:646–55. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.610852>.
- [52] Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2018;10:83. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0379-5>.
- [53] Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63:6–10. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02176.x>.
- [54] Patel KK, Gomes MB, Charbonnel B, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, et al. Global patterns of comprehensive cardiovascular risk factor control in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the <scp>DISCOVER</scp> study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;23:39–48. <https://doi.org/10.1111/dom.14180>.
- [55] Khunti K, Ceriello A, Cos X, de Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;137:137–48. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.004>.
- [56] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
- [57] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1577–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
- [58] Barer Y, Cohen O, Cukierman-Yaffe T. Effect of glycaemic control on cardiovascular disease in individuals with type 2 diabetes with pre-existing cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21:732–5. <https://doi.org/10.1111/dom.13581>.
- [59] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;373:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- [60] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017;377:644–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- [61] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019;380:2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- [62] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394:121–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- [63] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016;375:311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.



- [64] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- [65] Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2560–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.
- [66] The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- [67] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019;7:845–54. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6).
- [68] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 2019;393:31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
- [69] Khunti K, Gavin JR, Boulton AJM, Blickstead R, McGill M, Ceriello A, et al. The Berlin Declaration: A call to improve early actions related to type 2 diabetes. Why is primary care important? *Primary Care Diabetes* 2018;12:383–92. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.04.003>.
- [70] Ceriello A, Gavin JR, Boulton AJM, Blickstead R, McGill M, Raz I, et al. The Berlin Declaration: A call to action to improve early actions related to type 2 diabetes. How can specialist care help? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;139:392–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.037>.
- [71] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Diabetes Mellito Tipo 2*. Brasília: 2020.
- [72] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–93. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>.
- [73] Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice* 2020;26:107–39. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- [74] Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019;7:606–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
- [75] Sociedade Brasileira de Diabetes. *Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 2022*. <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/> (accessed May 22, 2022).
- [76] Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:602. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336>.
- [77] Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2019;105:1213–23. <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>.
- [78] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of

Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2019 Executive Summary. *Endocrine Practice* 2019;25:69–101. <https://doi.org/10.4158/CS-2018-0535>.

- [79] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461–98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- [80] Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, Conectando Pessoas*; 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.
- [81] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577–85. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
- [82] Bösenberg LH, van Zyl DG. The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* 2008;13:80–8. <https://doi.org/10.1080/22201009.2008.10872177>.
- [83] Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:938–53. <https://doi.org/10.1111/dom.12116>.
- [84] Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? *Diabetes Care* 2008;31:1672–8. <https://doi.org/10.2337/dc08-0167>.
- [85] Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30:1160–71. <https://doi.org/10.1111/dme.12232>.
- [86] Brown A, Guess N, Dornhorst A, Taheri S, Frost G. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;19:1655–68. <https://doi.org/10.1111/dom.13009>.
- [87] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health* 2018;21:881–90. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>.
- [88] Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global <scp>HAT</scp> study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18:907–15. <https://doi.org/10.1111/dom.12689>.
- [89] Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2018;10:83. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0379-5>.
- [90] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology* 2018;17:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
- [91] World Health Organization. List of Essential Medicines 2021. <https://list.essentialmeds.org/> (accessed April 17, 2022).
- [92] AstraZeneca do Brasil Ltda. FORXIGA® dapagliflozina . Bula Do Medicamento 2021.
- [93] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas ANVISA - Forxiga [Registro] 2017. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?nomeProduto=forxiga> (accessed April 4, 2022).
- [94] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas ANVISA - Forxiga [Registro] 2017. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/?nomeProduto=forxiga>.

- [95] European Medicines Agency (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Forxiga (dapagliflozin) 2021:183–226.
- [96] U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for a type of heart failure 2020.
- [97] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Farxiga® (dapagliflozin) 2021.
- [98] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria SCTIE/MS nº54, de 11 de novembro de 2020 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. 2020:117.
- [99] Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- [100] Cochrane Library. RoB2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2011. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (accessed February 8, 2022).
- [101] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
- [102] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64:383–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
- [103] Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care* 2015;38:1218–27. <https://doi.org/10.2337/dc14-0315>.
- [104] Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin Added to Usual Care in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus with Preexisting Cardiovascular Disease: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 28-Week Extension. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1252–62. <https://doi.org/10.1111/jgs.12881>.
- [105] Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade. *Blood Pressure* 2016;25:93–103. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1116258>.
- [106] Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:211–20. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00417-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00417-9).
- [107] Zainordin NA, Hatta SFWM, Mohamed Shah FZ, Rahman TA, Ismail N, Ismail Z, et al. Effects of Dapagliflozin on Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes With Established Ischemic Heart Disease (EDIFIED). *J Endocr Soc* 2020;4. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz017>.
- [108] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;139:2516–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>.
- [109] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- [110] Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.

- [111] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
- [112] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. 2014.
- [113] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Empagliflozina e Dapagliflozina para o Tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2: Relatório de Recomendação. 2020.
- [114] Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC Health Services Research* 2015;15:496. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1139-y>.
- [115] Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary Care Diabetes* 2015;9:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.04.007>.
- [116] Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2015;32:890–8. <https://doi.org/10.1111/dme.12772>.
- [117] van Haalen HGM, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost Effectiveness of Adding Dapagliflozin to Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Netherlands. *Clinical Drug Investigation* 2014;34:135–46. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0155-0>.
- [118] Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health Economics Review* 2013;3:11. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-3-11>.
- [119] Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012;14:65–73. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0092>.
- [120] Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary Care Diabetes* 2012;6:127–36. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2011.09.003>.
- [121] Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost Effectiveness of Saxagliptin and Metformin versus Sulfonylurea and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Germany. *Clinical Drug Investigation* 2012;32:189–202. <https://doi.org/10.2165/11597060-000000000-00000>.
- [122] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53.
- [123] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747–59. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1527-z>.
- [124] Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56:1925–33. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>.
- [125] Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care* 2007;30:1638–46. <https://doi.org/10.2337/dc07-9919>.

- [126] Palmer AJ. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. *Value in Health* 2013;16:670–85. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.01.002>.
- [127] McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;19:628–34. <https://doi.org/10.1111/dom.12865>.
- [128] McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the Relationship between Computational Speed and Precision. *Pharmacoeconomics* 2010;28:665–74. <https://doi.org/10.2165/11535350-000000000-00000>.
- [129] McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12:431–6. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01184.x>.
- [130] McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12:623–30. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01198.x>.
- [131] McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2015;13:12. <https://doi.org/10.1186/s12962-015-0038-8>.
- [132] McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 Risk Equations to Contemporary Routine Clinical Practice Data in the UK. *Pharmacoeconomics* 2015;33:149–61. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0225-z>.
- [133] McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes. *Medical Decision Making* 2015;35:660–70. <https://doi.org/10.1177/0272989X14565821>.
- [134] McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion* 2006;22:121–9. <https://doi.org/10.1185/030079906X80350>.
- [135] Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde 2022. <http://bps.saude.gov.br/> (accessed February 26, 2022).
- [136] Ministério da Saúde. Tab para Windows 2022. <http://siab.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0608x> (accessed February 26, 2022).
- [137] Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2016;32. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00013515>.
- [138] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde: 2019 n.d. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=sobre> (accessed February 27, 2022).
- [139] Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Medical Decision Making* 2016;36:253–63. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613521>.
- [140] Mata AR da, Álvares J, Diniz LM, Ruberson Ribeiro da Silva M, Alvernaz dos Santos BR, Guerra Júnior AA, et al. Quality of life of patients with Diabetes Mellitus Types 1 and 2 from a referral health centre in Minas Gerais, Brazil. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016;9:739–46. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1152180>.
- [141] Favarato ME, Hueb W, Boden WE, Lopes N, Nogueira CRS da R, Takiuti M, et al. Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: A comparative post hoc analyses

- of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial. *International Journal of Cardiology* 2007;116:364–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.001>.
- [142] Dessotte CAM, Dantas RAS, Schmidt A, Rossi LA. Health-related quality of life in patients admitted after a first episode of acute coronary syndrome. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 2011;19:1106–13. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000500007>.
- [143] Barbeau M, Jackson J, Cotton S, Proenca C, Calado F, Bianculli P, et al. Assessing The Burden Of Chronic Heart Failure (Chf) On Patients Argentina. *Value in Health* 2017;20:A917. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2848>.
- [144] Ascef BDO, Haddad JPA, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Acurcio F de A, et al. Health-related quality of life of patients of Brazilian primary health care. *Revista de Saúde Pública* 2017;51. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007134>.
- [145] Ben A. Avaliação Econômica sobre as Estratégias de Rastreamento da Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde. 2017.
- [146] Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio F de A, et al. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2013;18:1903–10. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000700005>.
- [147] Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics* 2005;14:217–30. <https://doi.org/10.1002/hec.910>.
- [148] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeções da População 2021*.
- [149] Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014;6:123. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-123>.
- [150] Matos JPS de, Almeida JR, Guinsburg A, Marelli C, Barra ABL, Vasconcellos MS, et al. Avaliação da sobrevida de cinco anos em hemodiálise no Brasil: uma coorte de 3.082 pacientes incidentes. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2011;33:436–41. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000400008>.
- [151] Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac Failure Review* 2017;03:52. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:20:2>.
- [152] Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2017;03:7. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.
- [153] Greene SJ, Butler J, Spertus JA, Hellkamp AS, Vaduganathan M, DeVore AD, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology* 2021;6:522. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0372>.
- [154] Iou Arnal LM, Campos Gutiérrez B, Cuberes Izquierdo M, Gracia García O, Turón Alcaine JM, Bielsa García S, et al. [Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care]. *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia* 2010;30:552–6. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10260>.
- [155] National Institute for Health and Care Excellency (NICE). *Dapagliflozin in Triple Therapy for Treating Type 2 Diabetes* 2016.
- [156] Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos em Saúde (Infarmed). *Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para Uso Humano: Dapagliflozina* 2010. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer\\_net\\_Dutasterida%2BTansulosina.pdf/d5a1f623-67e8-41ce-b267-ffe8cc499d08](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer_net_Dutasterida%2BTansulosina.pdf/d5a1f623-67e8-41ce-b267-ffe8cc499d08) (accessed April 22, 2022).
- [157] Haute Autorité de Santé (HAS). *Transparency Committee: Dapagliflozin* 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/forxiga\\_18112020\\_summary\\_ct18815.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/forxiga_18112020_summary_ct18815.pdf) (accessed April 22, 2022).
- [158] Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC). *PBAC Public Summary Document Dapagliflozin* 2013. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013->

07/dapagliflozin-psd-07-2013.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/ (accessed April 22, 2022).

- [159] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Final recommendation: Dapagliflozin 2015. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0428\\_complete\\_Forxiga\\_Nov-24-15\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0428_complete_Forxiga_Nov-24-15_e.pdf) (accessed April 22, 2022).
- [160] Moura L de, Andrade SSC de A, Malta DC, Pereira CA, Passos JEF. Prevalência de autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2015;18:181–91. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060016>.
- [161] Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro de Transplantes 2019 2022. <https://site.abto.org.br/en/> (accessed February 27, 2022).
- [162] Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Brazilian Journal of Nephrology* 2020;42:191–200. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>.
- [163] Machado EL, Caiaffa WT, César CC, Gomes IC, Andrade EIG, Acúrcio F de A, et al. Iniquities in the access to renal transplant for patients with end-stage chronic renal disease in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2011;27:s284–97. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001400015>.
- [164] Banco Central do Brasil. Correção de Valores 2022. <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAOPublico/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice> (accessed February 27, 2022).
- [165] Goldberg RB, Orchard TJ, Cradall JP et al. Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on cardiovascular events in the diabetes prevention program and its outcome study. *Circulation* 2022; 145:1632-1641.

## Anexo 1. Estudos excluídos da revisão sistemática.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Araki2016	Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period	População não consiste em pacientes de alto risco.
Bailey2010	Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	População não consiste em pacientes de alto risco.
Bailey2013	Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Bolinder2012	Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin	População não consiste em pacientes de alto risco.
Bolinder2014	Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Bonaca2020	Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58.	Análise secundária de outro estudo já incluso
Bonora2019	Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on cardiac function evaluated by impedance cardiography in patients with type 2 diabetes. Secondary analysis of a randomized placebo-controlled trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Cahn2020	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study	Análise secundária de outro estudo já incluso
Cahn2020b	Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: analyses from the DECLARE-TIMI 58 study	Análise secundária de outro estudo já incluso
Cahn2021	Cardiovascular, Renal, and Metabolic Outcomes of Dapagliflozin Versus Placebo in a Primary Cardiovascular Prevention Cohort: analyses From DECLARE-TIMI 58	Análise secundária de outro estudo já incluso
Del Prato2015	Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data.	Compara dapagliflozina com glipizida, medicação não disponível no SUS
Fadini2017	Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Fernandes2021	Dapagliflozin increases retinal thickness in type 2 diabetic patients as compared with glibenclamide: A randomized controlled trial.	Não realizou avaliação de desfechos de acordo com a PICOT
Furtado2019	Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction	Análise secundária de outro estudo já incluso
Ghanim2021	Dapagliflozin reduces systolic blood pressure and modulates vasoactive factors	População não consiste em pacientes de alto risco.
Grandy2014	Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin	População não consiste em pacientes de alto risco.
Kaku2013	Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População não consiste em pacientes de alto risco.
Karg2018	SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Kato2019	Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus.	Análise secundária de outro estudo já incluso
Kayano2020	Dapagliflozin Influences Ventricular Hemodynamics and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Type 2 Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial	Dapagliflozina 5 mg



Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Latva-Rasku2019	The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Lee2021	Effect of Dapagliflozin as an Add-on Therapy to Insulin on the Glycemic Variability in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus (DIVE): a Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study	População não consiste em pacientes de alto risco.
List2009	Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes	Compara dapagliflozina com placebo
Matthaei2015a	Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes	População não consiste em pacientes de alto risco.
Matthaei2015b	Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial	População não consiste em pacientes de alto risco.
Mosenzon2019	Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial	Análise secundária de outro estudo já incluso
Mosenzon2021	The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58.	Análise secundária de outro estudo já incluso
Mudaliar2014	Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin	População não consiste em pacientes de alto risco.
Nauck2011	Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial.	Compara dapagliflozina com glimepirida, medicação não disponível no SUS
Oldgren2021	Effects of 6 weeks of treatment with dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on myocardial function and metabolism in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, exploratory study	População não consiste em pacientes de alto risco.
Ott2017	A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Oyama2021	Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial.	Análise secundária de outro estudo já incluso
Papadopoulou2021	Dapagliflozin Does Not Affect Short-Term Blood Pressure Variability in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Satirapoj2019	Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Schumm-Draeger2015	Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Strojek2014	Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial.	Investiga dapagliflozina associada a glimepirida, medicação não disponível no SUS
van Bommel2020	Effects of dapagliflozin and gliclazide on the cardiorenal axis in people with type 2 diabetes.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Wilding2009	A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment	População não consiste em pacientes de alto risco.
Wilding2012	Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial	População não consiste em pacientes de alto risco.
Wilding2013	Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin	População não consiste em pacientes de alto risco.
Wilding2014	Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years.	População não consiste em pacientes de alto risco.
Yang2016	Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial	População não consiste em pacientes de alto risco.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Yang2018	Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: a randomized controlled trial	População não consiste em pacientes de alto risco.
Zelniker2021	Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58	Análise secundária de outro estudo já incluso
Zelniker2021	Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.	Análise secundária de outro estudo já incluso
Zhang2010	Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight.	Investiga dapagliflozina em pacientes sem uso prévio de antidiabéticos

**Anexo 2. Tabela com síntese de evidências utilizando o sistema GRADE e os resultados da meta-análise.**

Avaliação da qualidade								Resumo dos achados				
								Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)
Estudos	Tipo	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Dapa	Placebo	Relativo	Absoluto	
<b>Redução de TFG para &lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, nova DRC terminal, morte por causa renal</b>												
Wiviot 2019	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	127/8582	238/8578	HR 0,53 (0,43 a 0,66)	13 a menos por 1.000 (9 a 16)	Alta
<b>Morte CV ou hospitalização por IC</b>												
Wiviot 2019	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave (1)	Não detectado	Nenhuma	417/8582	496/8578	HR 0,83 (0,73 a 0,95)	10 a menos por 1.000 (3 a 16)	Moderada
<b>HbA1c (%)</b>												
Leiter 2014 Cefalu 2015 Weber 2015a Weber 2015b Wiviot 2019 Zainordin 2020	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave (2)	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	9905	9821	-0,51 (-0,58 a -0,43)	Redução maior em 0,51 (HbA1c %) (0,43 a 0,58)	Alta

Avaliação da qualidade								Resumo dos achados				
								Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)
Estudos	Tipo	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Dapa	Placebo	Relativo	Absoluto	
<b>PAS (mmHg)</b>												
Leiter 2014 Cefalu 2015 Weber 2015a Weber 2015b Wiviot 2019 Zainordin 2020	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave (2)	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	10022	10000	-2,57 (-3,54 a -1,6)	Redução de PAS maior em 2,57 mmHg (1,60 a 3,54)	Alta
<b>Peso corporal (kg)</b>												
Leiter 2014 Cefalu 2015 Weber 2015a Weber 2015b Wiviot 2019 Zainordin 2020	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave (2)	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	9971	9952	-1,51 (-2,09 a -0,94)	Redução de peso corporal maior em 1,51 kg (0,94 a 2,09)	Alta
<b>Hipoglicemia</b>												
Leiter 2014 Cefalu 2015 Weber 2015a Weber 2015b Wiviot 2019 Zainordin 2020	ECR	Sem limitações graves	Grave (3)	Sem evidências indiretas importantes	Grave (4)	Não detectado	Nenhuma	340/10079	335/10085	OR 1,09 (0,76 a 1,57)	3 a mais por 1.000 (-8 a 19)	Baixa

Avaliação da qualidade								Resumo dos achados				
								Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)
Estudos	Tipo	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Dapa	Placebo	Relativo	Absoluto	
<b>ITU</b>												
Leiter, 2014 Cefalu, 2015 Weber, 2015a Weber, 2015b Wiviot, 2019	ECR	Sem limitações graves	Grave (3)	Sem evidências indiretas importantes	Grave (4)	Não detectado	Nenhuma	130/10043	111/10049	OR 1,33 (0,77 a 2,3)	4 a mais por 1.000 (-3 a 14)	Baixa
<b>Infecção do trato genital</b>												
Leiter, 2014 Cefalu, 2015 Weber, 2015a Weber, 2015b Wiviot, 2019	ECR	Sem limitações graves	Grave (3)	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não detectado	Nenhuma	152/10043	24/10049	OR 4,76 (1,84 a 12,33)	9 a mais por 1.000 (2 a 27)	Moderada

ECR: ensaio clínico randomizado; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; ITU: infecção do trato urinário.

Considerações sobre as reduções na qualidade de evidência: 1. Intervalo de confiança inclui benefício pequeno da medicação. 2. Embora haja heterogeneidade nos resultados dos estudos, não foi reduzida a qualidade da evidência pois todos os estudos indicaram efeito da medicação na mesma direção. 3. Heterogeneidade nos resultados dos estudos. 4. Intervalo de confiança amplo.

### Anexo 3. Detalhamento microcusteio utilizado na análise econômica.

#### Hospitalização por insuficiência cardíaca

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.784,41	R\$ 1.784,41	TABNET, 2021	03.03.06.021-2
Colocação de marcapasso	10%	1	R\$ 7.073,37	R\$ 707,34	TABNET, 2021	04.06.01.067-6
Marcapasso	10%	1	R\$ 4.324,34	R\$ 432,43	SIGTAP 08/2021	07.02.04.042-8
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 2.924,18</b>		

#### Custo de primeiro ano após AVC

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	80%	4	R\$ 10,00	R\$ 32,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia	70%	30	R\$ 4,67	R\$ 98,07	SIGTAP 12/2021	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	50%	30	R\$ 10,90	R\$ 163,50	SIGTAP 12/2021	03.01.07.011-3
Hemograma	80%	4	R\$ 4,11	R\$ 13,15	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
TAP	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
PTT	80%	4	R\$ 5,77	R\$ 18,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	50%	1	R\$ 39,60	R\$ 19,80	SIGTAP 12/2021	02.05.01.004-0
TC de crânio	90%	1	R\$ 97,44	R\$ 87,70	SIGTAP 12/2021	02.06.01.007-9
RNM de crânio	10%	1	R\$ 268,75	R\$ 26,88	SIGTAP 12/2021	02.07.01.006-4
ECG	80%	1	R\$ 5,15	R\$ 4,12	SIGTAP 12/2021	02.11.02.003-6
AAS	100%	330	R\$ 0,41	R\$ 135,40	BPS 01/2022	BR0337678
Cadeira de rodas	10%	1	R\$ 571,90	R\$ 57,19	SIGTAP 12/2021	07.01.01.002-9
Cadeira higiênica	10%	1	R\$ 230,00	R\$ 23,00	SIGTAP 12/2021	07.01.01.003-7
Re-hospitalização	10%	1	R\$ 1.475,83	R\$ 147,58	TABNET, 2020	03.03.04.014-9
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 844,32</b>		

#### Custo de primeiro ano após evento por doença arterial coronariana

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	80%	4	R\$ 10,00	R\$ 32,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	80%	4	R\$ 4,11	R\$ 13,15	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
TAP	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
PTT	80%	4	R\$ 5,77	R\$ 18,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
ECG de esforço	10%	2	R\$ 30,00	R\$ 6,00	SIGTAP 12/2021	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 12/2021	02.08.01.003-3
ECG	80%	4	R\$ 5,15	R\$ 16,48	SIGTAP 12/2021	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 12/2021	02.05.01.003-2
AAS	100%	330	R\$ 0,41	R\$ 135,40	BPS 01/2022	BR0337678
Clopidogrel 75 mg	85%	330	R\$ 0,29	R\$ 80,95	BPS 01/2022	BR0272045
Prasugrel 10 mg	5%	330	R\$ 7,85	R\$ 129,60	BPS 01/2022	BR0407705
Ticagrelor 90 mg 2x/dia	10%	660	R\$ 3,18	R\$ 209,92	BPS 01/2022	BR0400852
Propranolol	80%	990	R\$ 0,04	R\$ 29,78	BPS 01/2022	BR0267772
Atenolol	20%	330	R\$ 0,08	R\$ 5,27	BPS 01/2022	BR0267518
Sinvastatina	50%	330	R\$ 0,07	R\$ 12,08	BPS 01/2022	BR0267747
Diltiazem	60%	990	R\$ 0,24	R\$ 139,59	BPS 01/2022	BR0267568
Captopril	70%	990	R\$ 0,10	R\$ 70,06	BPS 01/2022	BR0267615
Dinitrato de isossorbida	60%	330	R\$ 0,26	R\$ 52,21	BPS 01/2022	BR0273397
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 1.018,72</b>		

**AVC isquêmico - custo de manutenção**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Fisioterapia	70%	10	R\$ 4,67	R\$ 32,69	SIGTAP 09/2021	03.02.05.002-7
Fonoaudiologia	50%	10	R\$ 10,90	R\$ 54,50	SIGTAP 09/2021	03.01.07.011-3
Hemograma	80%	2	R\$ 4,11	R\$ 6,58	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
TAP	80%	2	R\$ 2,73	R\$ 4,37	SIGTAP 09/2021	02.02.02.014-2
PTT	80%	2	R\$ 5,77	R\$ 9,23	SIGTAP 09/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	80%	2	R\$ 2,73	R\$ 4,37	SIGTAP 09/2021	02.02.02.002-9
Doppler de carótidas	50%	1	R\$ 39,60	R\$ 19,80	SIGTAP 09/2021	02.05.01.004-0
TC de crânio	90%	1	R\$ 97,44	R\$ 87,70	SIGTAP 09/2021	02.06.01.007-9
RNM de crânio	10%	1	R\$ 268,75	R\$ 26,88	SIGTAP 09/2021	02.07.01.006-4
ECG	80%	1	R\$ 5,15	R\$ 4,12	SIGTAP 09/2021	02.11.02.003-6
AAS	100%	360	R\$ 0,41	R\$ 147,71	BPS 01/2022	BR0337678
Re-hospitalização	10%	1	R\$ 1.475,83	R\$ 147,58	TABNET, 2020	03.03.04.014-9
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 585,52</b>		

**Doença arterial coronariana: custo de manutenção**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	80%	4	R\$ 10,00	R\$ 32,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	80%	4	R\$ 4,11	R\$ 13,15	SIGTAP 12/2021	02.02.02.038-0
TAP	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.014-2
PTT	80%	4	R\$ 5,77	R\$ 18,46	SIGTAP 12/2021	02.02.02.013-4
Plaquetas	80%	4	R\$ 2,73	R\$ 8,74	SIGTAP 12/2021	02.02.02.002-9
ECG de esforço	10%	2	R\$ 30,00	R\$ 6,00	SIGTAP 12/2021	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 12/2021	02.08.01.003-3
ECG	80%	4	R\$ 5,15	R\$ 16,48	SIGTAP 12/2021	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 12/2021	02.05.01.003-2
AAS	100%	360	R\$ 0,41	R\$ 147,71	BPS 01/2022	BR0337678
Clopidogrel 75 mg	85%	360	R\$ 0,29	R\$ 88,31	BPS 01/2022	BR0272045
Prasugrel 10 mg	5%	360	R\$ 7,85	R\$ 141,38	BPS 01/2022	BR0407705
Ticagrelor 90 mg 2x/dia	10%	720	R\$ 3,18	R\$ 229,00	BPS 01/2022	BR0400852
Propranolol	80%	1.080	R\$ 0,04	R\$ 32,49	BPS 01/2022	BR0267772
Atenolol	20%	360	R\$ 0,08	R\$ 5,75	BPS 01/2022	BR0267518
Sinvastatina	50%	360	R\$ 0,07	R\$ 13,18	BPS 01/2022	BR0267747
Diltiazem	60%	1.080	R\$ 0,24	R\$ 152,28	BPS 01/2022	BR0267568
Captopril	70%	1.080	R\$ 0,10	R\$ 76,43	BPS 01/2022	BR0267615
Dinitrato de isossorbida	60%	360	R\$ 0,26	R\$ 56,96	BPS 01/2022	BR0273397
Re-hospitalização	3,66%	1	R\$ 1.911,79	R\$ 69,97	TABNET, 2020	03.03.06.019-0
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 1.167,31</b>		

**Insuficiência cardíaca: custo de manutenção**

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0

Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
TAP	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 08/2021	02.02.02.014-2
PTT	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 08/2021	02.02.02.013-4
Coagulograma	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 08/2021	02.02.02.002-9
BNP e NT-PROBNP	50%	1	R\$ 27,00	R\$ 13,50	CONASS 03/04/2020	02.02.03.128-4
Radiografia de tórax	20%	1	R\$ 9,50	R\$ 1,90	SIGTAP 08/2021	02.04.03.015-3
ECG de esforço	20%	1	R\$ 30,00	R\$ 6,00	SIGTAP 08/2021	02.11.02.006-0
ECG	100%	4	R\$ 5,15	R\$ 20,60	SIGTAP 08/2021	02.11.01.003-6
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 39,94	R\$ 79,88	SIGTAP 08/2021	02.05.01.003-2
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 383,07	R\$ 114,92	SIGTAP 08/2021	02.08.01.003-3
AAS	100%	365	R\$ 0,45	R\$ 162,72	BPS 08/2021	BR0337678
Re-hospitalização	30%	1	R\$ 1.784,41	R\$ 535,32	TABNET, 2021	03.03.06.021-2
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 1.033,06</b>		

#### DRC estágio 2

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
USG de vias urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4
EAS	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 8,12	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Relacao albumina/creatinina	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 09/2021	02.02.05.011-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 132,93</b>		

#### DRC estágio 3

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Consulta nefrologista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Consulta outros especialistas	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
Ferritina	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	SIGTAP 12/2021	02.02.01.038-4



Índice de saturação de transferrina	100%	2	R\$ 4,12	R\$ 8,24	SIGTAP 12/2021	02.02.01.066-0
USG de vias urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.021-0
Fósforo	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 12/2021	02.02.01.043-0
PTH	100%	2	R\$ 43,13	R\$ 86,26	SIGTAP 12/2021	02.02.06.027-6
Vitamina D	100%	2	R\$ 15,24	R\$ 30,48	SIGTAP 12/2021	02.02.01.076-7
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ácido úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina	100%	2	R\$ 8,12	R\$ 16,24	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Clearance de creatinina	100%	3	R\$ 3,51	R\$ 10,53	SIGTAP 12/2021	02.02.05.002-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 411,77</b>		

#### DRC estágio 4-5

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta Médica	100%	6	R\$ 10,00	R\$ 60,00	SIGTAP 09/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 09/2021	02.02.02.038-0
Ferritina	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	SIGTAP 12/2021	02.02.01.038-4
Índice de saturação de transferrina	100%	3	R\$ 4,12	R\$ 12,36	SIGTAP 12/2021	02.02.01.066-0
USG Vias Urinárias	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 09/2021	02.05.02.005-4
Hemoglobina Glicada	100%	3	R\$ 7,86	R\$ 23,58	SIGTAP 09/2021	02.02.01.050-3
Colesterol total	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.029-5
HDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.027-9
LDL	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.028-7
Triglicerídeos	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 09/2021	02.02.01.067-8
Glicose	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.047-3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 09/2021	02.02.01.063-5
Potássio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.021-0
Fosforo	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.043-0
PTH	100%	2	R\$ 43,13	R\$ 86,26	SIGTAP 12/2021	02.02.06.027-6
Vitamina D	100%	2	R\$ 15,24	R\$ 30,48	SIGTAP 12/2021	02.02.01.076-7
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 12/2021	02.02.01.042-2
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 12/2021	02.02.01.069-4
Gasometria	100%	1	R\$ 2,78	R\$ 2,78	SIGTAP 09/2021	02.11.08.002-0
Ácido Úrico	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 09/2021	02.02.01.012-0
Proteínas Totais	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	SIGTAP 09/2021	02.02.01.061-9
Ureia	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.01.069-4

EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 09/2021	02.02.05.001-7
Albumina (dentro de proteínas totais)	100%	2	R\$ 8,12	R\$ 16,24	SIGTAP 09/2021	02.02.05.009-2
Clearance de creatinina	100%	6	R\$ 3,51	R\$ 21,06	SIGTAP 12/2021	02.02.05.002-5
Proteinúria de 24 horas	100%	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04	SIGTAP 09/2021	02.02.05.011-4
Eritropoetina (4.000 U.I)	49%	52	R\$ 22,76	R\$ 579,92	BPS	
Ferro endovenoso 100mg	49%	5	R\$ 1,28	R\$ 3,13	BPS	BR0479944
DMO						
Vitamina D - oral 50.000u	41%	5 cursos de tto	R\$ 109,56	R\$ 45,03	BPS	BR0431098
Carbonato de cálcio 500mg	41%	365 dias, 6 cp por dia	R\$ 0,07	R\$ 60,31	BPS	BR0268225
Sevelamer 800mg	44%	365 dias, 6 cp por dia	R\$ 3,53	R\$ 3.420,83	BPS	BR0272083
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 4.585,58</b>		

#### Infeção genital

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 12/2021	03.01.01.007-2
Miconazol creme	100%	1	R\$ 5,68	R\$ 5,68	BPS 02/2022	BR0268162
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 35,68</b>		

#### Infeção do trato urinário

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 08/2021	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	2	R\$ 5,62	R\$ 11,24	SIGTAP 08/2021	02.02.08.008-0
Levofloxacina 500 mg	100%	3	R\$ 0,59	R\$ 1,77	BPS 02/2022	BR0305270
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 50,41</b>		

#### Hipoglicemia grave

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Ida à emergência	100%	1	R\$ 12,47	R\$ 12,47	SIGTAP 08/2021	03.01.06.002-9
Hospitalização	50%	1	R\$ 634,29	R\$ 317,15	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
Glicose 50% IV	100%	4	R\$ 0,23	R\$ 0,91	BPS 09/2019	BR0267541
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 346,48</b>		

#### Fratura de colo de fêmur

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Artroplastia total primária cimentada de quadril	100%	1	R\$ 3.827,62	R\$ 3.827,62	TABNET, 2018	04.08.04.008-4
Componente acetabular de polietileno cimentado primário / revisao	100%	1	R\$ 282,87	R\$ 282,87	SIGTAP 08/2021	07.02.03.009-0

Componente cefalico p/ artroplastia total do quadril	100%	1	R\$ 463,48	R\$ 463,48	SIGTAP 08/2021	07.02.03.013-9
Componente femoral cimentado modular primário	100%	1	R\$ 1.008,00	R\$ 1.008,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.016-3
Centralizador para componente femoral cimentado modular	100%	1	R\$ 104,44	R\$ 104,44	SIGTAP 08/2021	07.02.03.007-4
Cimento s/ antibiotico	100%	1	R\$ 60,59	R\$ 60,59	SIGTAP 08/2021	07.02.03.138-0
Restritor de cimento femoral/umeral	100%	1	R\$ 28,80	R\$ 28,80	SIGTAP 08/2021	07.02.03.125-9
Fio de Kirchner	100%	2	R\$ 13,00	R\$ 26,00	SIGTAP 08/2021	07.02.03.134-8
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 5.801,80</b>		

#### Amputação

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Amputação de membros inferiores	100%	1	R\$ 2.152,46	R\$ 2.152,46	TABNET, 2018	04.08.05.001-2
Prótese exoesquelética MMII	100%	1	R\$ 2.990,00	R\$ 2.990,00	SIGTAP 08/2021	07.01.02.038-5
Atendimento fisioterapêutico em pacientes no pre ou pos operatório	100%	48	R\$ 6,35	R\$ 304,80	SIGTAP 08/2021	03.02.05.001-9
Muleta	100%	1	R\$ 79,95	R\$ 79,95	SIGTAP 08/2021	07.01.01.013-4
Cadeira de rodas	30%	1	R\$ 571,90	R\$ 171,57	SIGTAP 08/2021	07.01.01.002-9
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 5.698,78</b>		

#### Cetoacidose

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 634,29	R\$ 634,29	TABNET, 2018	03.03.03.003-8
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 08/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 08/2021	02.02.02.038-0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.047-3
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 08/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 08/2021	02.02.03.020-2
Dosagem de sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.060-0
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.031-7
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 08/2021	02.02.01.069-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 692,13</b>		

**Cálculo de custos de acompanhamento na DRC terminal**

Dados epidemiológicos	
População >= 18 anos [148]	158.255.554
Prevalência de DRC [138]	0,015
% de pacientes com ESRD [160]	0,074
Numero de pacientes que fizeram transplante de rim (doador vivo) [161]	441
Numero de pacientes que fizeram transplante de rim (doador morto) [161]	4.364

**Cálculo de custo com terapias de substituição renal**

Parâmetro	Hemodialise	Dialise peritoneal	Transplante renal doador vivo	Transplante renal doador falecido	Custo total
Proporção em uso	90,06%	7,20%	0,25%	2,48%	
Custo ano 1	R\$ 34.849,36	R\$ 44.026,40	R\$ 69.884,02	R\$ 78.401,26	R\$ 36.674,30
Custo ano 2	R\$ 34.849,36	R\$ 44.026,40	R\$ 8.473,32	R\$ 8.473,32	R\$ 34.786,56
Custo ano 3	R\$ 34.849,36	R\$ 44.026,40	R\$ 7.102,92	R\$ 7.102,92	R\$ 34.749,14
Custo ano 4	R\$ 34.849,36	R\$ 44.026,40	R\$ 8.335,91	R\$ 8.335,91	R\$ 34.782,80
Custo médio de primeiro ano					R\$ 36.674,30
Custo médio anual de manutenção					R\$ 34.772,83
Custo de primeiro ano corrigido para inflação				Custo de primeiro ano corrigido para inflação	R\$ 59.962,48
Custo de manutenção corrigido para inflação				Custo de manutenção corrigido para inflação	R\$ 56.853,58

Fonte: Silva et al., 2016 [137], Neves et al., 2020 [162], Machado et al., 2011 [163]

Dados básicos da correção pelo IPCA-E (IBGE)	
Dados informados	
Data inicial	out/13
Data final	dez/21
Valor nominal	R\$ 35.248,20
Dados calculados	
Índice de correção no período	1,635
Valor percentual correspondente	63,52%
Valor corrigido na data final	R\$ 57.639,573

Fonte: Banco Central do Brasil, 2022 [164]

## Anexo 4. Diário Oficial da União: Publicação do Registro do Froxiga® e Bula de Forxiga®.

A bula do medicamento pode ser acessada através do seguinte link:

[https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/bulas/Forxiga\\_Bula\\_Profissional FRX027.pdf](https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/bulas/Forxiga_Bula_Profissional_FRX027.pdf)

Abaixo a publicação do registro inicial em nome da BMS e a publicação da transferência de titularidade para a AstraZeneca, assim como a publicação da última renovação do registro.



18

ISSN 1677-7042

Diário Oficial da União - Suplemento

Nº 124, segunda-feira, 1 de julho de 2013

LIDAR COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
COMERCIAL 1.0171.0188.006-5 30 Meses  
10 MG COM SUBL CT BL AL X 60  
Não informado  
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
COMERCIAL 1.0171.0188.007-3 30 Meses  
10 MG COM SUBL CT BL AL X 100  
Não informado  
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
TAKEDA PHARMA LTDA. 1.00639-8  
NISTATINA  
ANTIMICOTICO  
MICOSTATIN 25351.54895/2011-24 06/2018  
COMERCIAL 1.0639.0264.001-5 24 Meses  
25.000 UI/G CREM VAG CT BG AL X 60 G + 1 APLIC  
Não informado  
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS  
COMERCIAL 1.0639.0264.002-3 24 Meses  
25.000 UI/G CREM VAG CT BG AL X 60 G + 14 APLIC  
Não informado  
1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS  
UNIAO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A 1.00497-7  
ACIDO ACETILSALICÍLICO e CAFEÍNA  
ANALGÉSICOS NAO NARCÓTICOS  
Fonol 25351.04882/2008-99 02/2015  
COMERCIAL 1.0497.1361.001-6 24 Meses  
650 + 65 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20  
Não informado  
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
COMERCIAL 1.0497.1361.002-4 24 Meses  
650 + 65 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 100  
Não informado  
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
COMERCIAL 1.0497.1361.003-2 24 Meses  
650 + 65 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 200  
Não informado  
10210 MEDICAMENTO NOVO - REDUÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE COM MANUTENÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO  
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA 1.05651-0

FORXIGA 25351.330958/2012-49 07/2018  
COMERCIAL 1.0180.0404.001-3 24 Meses  
5 MG COM REV CT BL AL AL X 7  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO  
COMERCIAL 1.0180.0404.002-1 24 Meses  
5 MG COM REV CT BL AL AL X 14  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO  
COMERCIAL 1.0180.0404.003-1 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 7  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO  
COMERCIAL 1.0180.0404.005-6 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 14  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO  
COMERCIAL 1.0180.0404.006-4 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO  
COMERCIAL 1.0180.0404.007-2 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30  
Não informado  
1458 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO

### RESOLUÇÃO - RE Nº 2.235, DE 28 DE JUNHO DE 2013

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de reatuação de 11 de outubro de 2011, da Presidência da República, publicado no DOU de 13 de outubro de 2011 e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e o inciso I, § 1º do art. 55 do Regimento Interno da ANVISA, aprovados nos termos do Anexo I da Portaria nº 354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, resolve:

Art. 1º Indefinir penções relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

### ANEXO

Medicamentos, conforme relação anexa;  
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias a partir da data de sua publicação.

RICARDO FERREIRA BORGES

### ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ  
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)  
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO  
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE  
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE  
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO  
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)  
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO  
ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA 60318797000100  
dapagliflozina  
FORXIGA 25351.012411/2017-02 07/2018  
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040456117-5  
1.1618.0259.001-4 24 Meses  
5 MG COM REV CT BL AL AL X 7  
1.1618.0259.002-4 24 Meses  
5 MG COM REV CT BL AL AL X 14  
1.1618.0259.003-1 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 7  
1.1618.0259.004-2 24 Meses  
5 MG COM REV CT BL AL AL X 30  
1.1618.0259.005-9 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 14  
1.1618.0259.006-7 24 Meses  
10 MG COM REV CT BL AL AL X 30  
EXENATIDA  
BYETTA 25351.012414/2017-03 06/2018  
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040456117-5  
1.1618.0260.001-1 36 Meses  
250 MCG ML SOL INJ CT CARP VD TRANS X 1.2 ML X SIST  
APLIC PLAS  
1.1618.0260.002-1 36 Meses  
250 MCG ML SOL INJ CT CARP VD TRANS X 2.4 ML X SIST  
APLIC PLAS  
MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA. 14806008000154  
BROMDRATO DE CITALOPRAM  
CITTA 25351.036633/2017-12 11/2019

HELIDERA 25351.316468/2012-31  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
15 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML  
Não informado  
1697 FITOTERÁPICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
LABORATORIO CATARINENSE SA 1.00066-8  
MIRANIA GLOMERATA SPRENG.  
EXPECTORANTES  
FITOTERAPICO SIMPLES  
G500 BALSAMICO 25351.557172/2007-86 02/2013  
COMERCIAL 1.0068.3388.001-0 24 Meses  
58.5 ML/5 ML XPE CT FR PLAS AMB X 150 ML  
Não informado  
1690 FITOTERÁPICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
LABORATORIO TARGET PHARMA LTDA ME 1.02829-7  
HIDROXIDO DE ALUMÍNIO + HIDROXIDO DE MAGNÉSIO + CARBONATO DE CÁLCIO  
ANTIACIDO  
GENOPAZOL HC 25351.079381/2013-39  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
(178+185+230) MG COM MAST CT BL AL PLAS INC X 20  
Não informado  
1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
(178+185+230) MG COM MAST CT BL AL PLAS INC X 200  
(EMB HOSP)  
Não informado  
1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
(178+185+230) MG COM MAST CT BL AL PLAS INC X 30  
Não informado  
1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
(178+185+230) MG COM MAST CT BL AL PLAS INC X 100  
(EMB HOSP)  
Não informado  
1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO  
01 - Em desacordo com a Legislação vigente  
LABORATORIO TEUTO BRASILEIRO S/A 1.00370-7  
BANAX GINSENG  
PSICONALÉTICOS  
FITOTERAPICO SIMPLES  
POLISENG 25351.190393/2012-14  
COMERCIAL 0000000000 24 Meses  
100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 40

400 MG + 20 MG COM AMARELO 400 MG + 4 MG COM LAR-  
RANIA CT BL AL AL X 12 + 12  
NALDECON NOITE  
1.7390.0007.002-9 24 Meses  
400 MG + 20 MG COM AMARELO 400 MG + 4 MG COM LAR-  
RANIA DISP BL AL AL X 50 + 50  
NALDECON NOITE  
1.7390.0007.004-7 24 Meses  
400 MG + 20 MG COM AMARELO 400 MG + 4 MG COM LAR-  
RANIA DISP BL AL AL X 100 + 100  
NALDECON NOITE  
1.7390.0007.005-5 24 Meses  
400 MG + 20 MG COM AMARELO 400 MG + 4 MG COM LAR-  
RANIA CT BL AL AL X 4 + 4  
NALDECON NOITE  
1.7390.0007.006-3 24 Meses  
400 MG + 20 MG COM AMARELO 400 MG + 4 MG COM LAR-  
RANIA CT BL AL AL X 9 + 9  
PARACETAMOL + CLORIDRATO DE FENILEFRINA + PARA-  
CETAMOL + MALEATO DE CARBONOXAMINA + PARACETA-  
MOL  
NALDECON PACK 25351.012251/2017-01 04/2018  
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040122173  
1.7390.0008.001-8 24 Meses  
400 MG + (400 MG + 20 MG) + (400 MG + 4 MG) COM CT BL  
AL AL X 8 +12 + 4  
1.7390.0008.002-6 24 Meses  
400 MG + (400 MG + 20 MG) + (400 MG + 4 MG) COM CX BL  
AL AL X 50 +75 +25  
1.7390.0008.003-4 24 Meses  
400 MG + (400 MG + 20 MG) + (400 MG + 4 MG) COM CT BL  
AL AL X 6 + 9 + 3  
SMETICOVA  
LUFITAL 25351.012254/2017-08 03/2022  
11200 MEDICAMENTO NOVO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL) 0040129174  
1.7390.0009.001-3 24 Meses  
40 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20  
1.7390.0009.002-1 24 Meses  
75 MG ML EMU OR CT FR PLAS OPC GOT X 15 ML  
LUFITAL GOTAS  
1.7390.0009.003-1 24 Meses  
75 MG ML EMU OR CT FR PLAS OPC GOT X 25 ML  
LUFITAL GOTAS  
1.7390.0009.004-8 24 Meses  
75 MG ML EMU OR CT FR PLAS OPC GOT X 25 ML  
LUFITAL GOTAS  
1.7390.0009.005-6 24 Meses

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/assessoria/ide.html>, pelo código 10102017051700027

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 2001 e 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.





## Anexo 5. Declaração de Conflitos de Interesse

### Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

#### Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas\* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Henrique Diegoli	
Instituição: Academia VBHC	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais),	Sim <input type="checkbox"/>



equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

R: Não
--------

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

R: Não
--------

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

18/04/2022
------------



Assinatura

Nome: Caroline Kroll	
Instituição: Academia VBHC	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas,	Sim <input type="checkbox"/>

associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

18/04/2022



Assinatura

Nome: Juliana Safanelli	
Instituição: Academia VBHC	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

R: Não
--------

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

R: Não
--------

#### **DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

18/04/2022
------------



Assinatura

Assinatura

Nome: Juliana dos Santos e Paula	
Instituição:AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas,	Sim <input type="checkbox"/>



associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Não

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/05/2022

Assinatura

*Juliana dos Santos e Paula*

Assinatura

Nome: Karynna Pimentel Viana	
Instituição:AstraZeneca	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/>  Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).

- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

#### DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

30/05/2022

Assinatura

