

Data de publicação: 26 de Abril de 2019

Liraglutida para Diabetes Mellitus tipo 2: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise

Antônio Silvinato, Wanderley Marques Bernardo, Carolina Bianchini Clemente, Glauber Romeiro de Almeida

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia desencadeada por secreção deficiente de insulina pelas células β do pâncreas e/ou aumento da resistência periférica à sua ação, sendo a obesidade considerada como o seu principal fator de risco.¹

O seu impacto na expectativa de vida dos pacientes, e na qualidade de vida relacionada à saúde, depende da gravidade e duração da hiperglicemia, ou seja, níveis sanguíneos de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) da pessoa fora do intervalo saudável (4,0% – 5,6%) e do período de tempo no qual isso ocorre. A HbA1c é amplamente monitorada como uma medida do risco de complicações e como alvo de intervenção. Um grande estudo coorte observacional², envolvendo pacientes com diabetes mellitus tipo 2 estimou que, para cada redução de 1% no nível de HbA1c, houve uma redução no risco de óbitos relacionados ao diabetes em 21%, infarto do miocárdio em 14%, e complicações vasculares em 37%.²

A liraglutida é um análogo sintético do hormônio GLP-1 (glucagon-like peptide 1), de secreção intestinal, utilizado no tratamento do diabetes tipo II. O GLP-1 é uma incretina, um hormônio gastrointestinal que é liberado na circulação em resposta a nutrientes ingeridos. O GLP-1 regula os níveis de glicose ao estimular a secreção e a biossíntese de insulina dependente de glicose, suprimindo a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e promovendo a saciedade.³ Esse medicamento se apresenta em doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg, com via de administração subcutânea (S.C). O uso costuma ser em associação aos hipoglicemiantes orais, como sulfoniluréias, biguanidas, entre outros.

OBJETIVO

Esta revisão tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso da liraglutida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 na comparação com outras terapias.

Revisão SISTEMÁTICA



MÉTODO

O método utilizado seguiu o passo a passo de uma revisão sistemática da literatura disponível (até janeiro de 2019) para responder à dúvida clínica.

Esta revisão foi conduzida conforme recomendações estabelecidas pelo Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).⁴

DÚVIDA CLÍNICA

A liraglutida é eficaz e segura no controle glicêmico, como agente de segunda ou terceira linha, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2?

PERGUNTA ESTRUTURADA

Pacientes – Paciente com DM tipo 2.

Intervenção – Tratamento com liraglutida S.C como agente de segunda ou terceira linha.

Comparação – Outra opção de terapia.

Desfechos – Diferenças de eficácia e segurança.

FONTES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS (BASES VIRTUAIS E BUSCA MANUAL)

MEDLINE/PubMed, CENTRAL/Cochrane. Referência das referências.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Critérios de inclusão da análise

1. Elementos da pergunta estruturada;
2. Ensaios clínicos controlados randomizados (RCRs);
3. Sem limite de período ou de idioma;
4. Textos completos.

Critérios de exclusão da análise

1. Estudos que não sejam ECRs, revisões sistemáticas e narrativas;

ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS

MEDLINE / PubMed:

((Diabetes Mellitus, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Stable Diabetes Mellitus OR NIDDM OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR MODY OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes OR Adult-Onset Diabetes Mellitus))) AND (((Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonist OR Glucagon-Like Peptide 1 OR Liraglutide OR GLP-1 OR Glucagon Like Peptide 1 OR GLP 1))) AND Random*.

CENTRAL / Cochrane:

(Diabetes Mellitus Type 2 OR Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes Mellitus) AND (Glucagon-Like Peptide 1 receptor agonist OR Glucagon-Like Peptide 1 OR Liraglutide OR GLP-1 OR Glucagon Like Peptide 1 OR GLP 1).

EXTRAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram extraídos dos estudos selecionados os seguintes dados, quanto a:

- Identificação do estudo: autor, ano de publicação, desenho de estudo;
- Características da população: pacientes com diagnóstico DM2;
- Tipo de intervenção: liraglutida S.C como agente de segunda ou terceira linha nas doses 1,2 e 1,8 mg;
- Tipo de comparação: terapia sem liraglutida;
- Desfechos clínicos: para esta revisão serão considerados o controle glicêmico – mudança no nível de HbA1c, com um nível de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) < 7% usado para indicar controle glicêmico adequado [American Diabetes Association (ADA)]⁵, embora os alvos devam ser individualizados – mudança no peso corporal médio e eventos adversos.

AVALIAÇÃO CRÍTICA E FORÇA DA EVIDÊNCIA

Toda evidência recuperada foi avaliada segundo o seu risco de vieses (nível de erro estimado e inerente ao delineamento da pesquisa ou desenho de estudo utilizado).

Na avaliação do risco de vieses dos ECRs consideraram-se os seguintes itens: se a questão foi focal, randomização apropriada, alocação vendada, duplo cegamento, perdas (>20%), características prog-

nósticas, desfechos (tempo, adequação, medida), análise por intenção de tratamento (AIT), cálculo amostral, escala Jadad.⁶

Traduzindo o nível de incerteza dos resultados (efeitos de benefício ou dano) a força da evidência pode ser muito fraca, fraca, moderada ou forte, na dependência:⁷

1. Dos riscos de vieses de cada estudo individual e metanalisados;
2. Da magnitude e da precisão dos resultados para cada desfecho analisado;
3. Da relevância, da aplicabilidade e da generalização desses resultados.

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Os estudos incluídos⁸⁻¹⁴ (N = 7) serão descritos em relação às características de seus pacientes, intervenção, comparação e o desfecho considerado para expressar benefício (controle glicêmico, mudança no peso corporal médio) ou dano (eventos adversos). Os desfechos serão expressos em números absolutos (número de pacientes que obtiveram controle glicêmico), riscos absolutos [risco absoluto na intervenção (RAI) e risco absoluto na comparação (RAC), com as diferenças de risco [redução (RRA) ou aumento (ARA) do risco absoluto], intervalo de confiança de 95% (IC95%) e número necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH); ou para variáveis contínuas (média e desvio padrão dos escores da HbA1c ou peso) pela diferença da média (DM) e desvio padrão. Estudos que mostravam dados em termos de média e erro padrão (EP) foram convertidos em DP. Quando na presença de desfecho comum entre os estudos incluídos, os resultados serão expressos por meio de meta-análise, com os dados extraídos dos ensaios selecionados e analisados no software RevMan versão 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Usamos um modelo de efeito randômico na vigência de heterogeneidade. Inconsistências entre os estudos foram estimadas por meio do teste de heterogeneidade do qui-quadrado e quantificadas usando I^2 . Um valor acima de 50% foi considerado substancial. Os estudos que geraram heterogeneidade foram representados por gráficos de funil.

RESULTADOS

O processo de recuperação dos trabalhos, assim como avaliação dos títulos e resumos obtidos foram conduzidos por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas

Revisão SISTEMÁTICA

(W.M.B. e A.S) de forma independente e cegada, seguindo os critérios de inclusão e exclusão conforme os componentes do P.I.C.O. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados criticamente para serem incluídos ou não na revisão. Quando havia discordância sobre a seleção dos estudos entre os investigadores, um terceiro revisor foi consultado (G.R.A.).

Na busca da evidência foram recuperados 145 trabalhos, os quais foram individualmente acessados pelo título e/ou resumo, e dos quais foram selecionadas 18 referências para avaliação de seus textos completos. Finalmente, em atenção aos critérios de elegibilidade incluiu-se 7⁸⁻¹⁴ estudos (Figura 1 (Anexos)/Tabela 1), sendo extraídos dados para análise qualitativa desses 7 estudos e cálculo de meta-análise em 6 estudos⁹⁻¹⁴ (Figura 1 - Anexos). Os motivos de exclusão estão disponíveis na Figura 1.

Toda evidência recuperada foi avaliada segundo o seu risco de vieses (Tabela 2). A força individual e global da evidência é expressa na Síntese dos Resultados (Tabela 3 - Anexos).

O estudo de **Kaku K 2010⁸** comparou 0,6 ou 0,9 mg/dia de liraglutida com placebo, sendo que todos os participantes receberam a terapêutica concomitante com glimepirida [sulfoniluréia (SU)] - monoterapia.

Este estudo relatou mudança no nível de HbA1c para 0,6 ou 0,9 mg de liraglutida versus placebo. A redução no nível de HbA1c no final do estudo foi significativamente maior com 0,9 mg de liraglutida do que com 0,6 mg de liraglutida (-1,56% versus -1,46%) ou placebo (-1,56% versus -0,4%). Da mesma forma, a proporção de participantes atingindo um nível de HbA1c menor que 7% foi significativamente maior com 0,9 mg de liraglutida do que com 0,6 mg de liraglutida (71,3% versus 46,5%, $p < 0,05$) ou placebo (71,3% versus 14,8%, $p < 0,0001$). Este estudo não teve dados incluídos em meta-análise devido as doses utilizadas de liraglutida serem apenas usadas no escalonamento para a dose máxima tolerada, comumente utilizada (1,2 ou 1,8 mg/dia). A segurança geral foi semelhante entre os tratamentos: nenhum episódio hipoglicêmico grave foi relatado, enquanto 84/77/38 episódios hipoglicêmicos leves (glicemia de jejum < 3.1 mmol/l) ocorreram nos grupos de tratamento 0,6 mg/0,9 mg e placebo.

Marre M 2009 (LEAD 1)⁹ comparou 1,2 ou 1,8 mg/dia de liraglutida versus placebo ou rosiglitazona [tiazolidinediona (TZD) - 4mg/dia), com todos os grupos recebendo terapia concomitante com glimepirida (SU) - monoterapia.

Após 26 semanas, a HbA1c diminuiu 1,1% desde o início (end point primário) com liraglutida 1,2 ou 1,8 mg, respectivamente, em comparação com placebo (+ 0,2%) ou rosiglitazona (-0,4%). As diferenças estimadas de tratamento e ICs 95% para placebo foram: liraglutida 1,8 mg: -1,4% (1,6, -1,1); liraglutida 1,2 mg: -1,3% (1,5, -1,1); rosiglitazona: -0,7% (-0,9, -0,4). Todas as doses de liraglutida foram superiores ao placebo ($p < 0,0001$), enquanto as duas doses mais altas de liraglutida foram superiores à rosiglitazona ($p < 0,0001$). A proporção estimada de indivíduos tratados com liraglutida 1,2 ou 1,8 mg atingindo alvos ADA/EASD e IDF/AACE (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes International Diabetes Federation/American Association of Clinical Endocrinologists) HbA1c foi estatisticamente maior em comparação com placebo ($p < 0,0001$) ou rosiglitazona ($p \leq 0,0003$), com mais pacientes atingindo $< 7,0\%$ com liraglutida 1,8 mg em comparação com 1,2 mg ($p = 0,018$).

Alterações no peso corporal com liraglutida 1,8 mg (-0,2 kg; linha de base 83,0 kg), 1,2 mg (+0,3 kg; 80,0 kg) ou placebo (-0,1 kg; linha de base 81,9 kg) foram menores que com rosiglitazona (+2,1 kg; $p < 0,0001$, linha de base 80,6 kg).

Os principais eventos adversos para todos os tratamentos foram hipoglicemia leve ($< 10\%$), náuseas ($< 11\%$), vômitos ($< 5\%$) e diarreia ($< 8\%$).

Nauck M 2009 (LEAD 2)¹⁰ comparou 1,2 ou 1,8 mg/dia de liraglutida com placebo ou glicemipirida (SU) 4 mg / dia, com todos os grupos recebendo terapia concomitante com metformina (biguanida) monoterapia.

Em 26 semanas os valores médios de HbA1c para a população total diminuíram em $1,0 \pm 0,1\%$ para os grupos de liraglutida 1,2 e 1,8 mg para o grupo da glicemipirida, aumentando $0,1 \pm 0,1\%$ para o grupo placebo (valores em média \pm SEM). Para a população geral, o alvo ADA (HbA1c $< 7\%$) foi alcançado, significativamente, por mais indivíduos no grupo de liraglutida de 1,8 mg do que no grupo 1,2 mg (42,4 vs. 35,3%, $p = 0,0265$). A perda de peso foi dose dependente nos grupos tratados com liraglutida $2,6 \pm 0,2$ e $2,8 \pm 0,2$ kg para 1,2 e 1,8 mg grupos liraglutida, respectivamente, e foi significativamente diferente ($p < 0,0001$) do ganho de peso no grupo glicemipirida ($1,0 \pm 0,2$ kg).

As perdas de peso nos grupos de 1,2 e 1,8 mg de liraglutida também foram significativamente maiores ($p < 0,01$) do que a perda de peso no grupo placebo ($1,5 \pm 0,3$ kg).

A incidência de hipoglicemia leve com liraglutida ($\sim 3\%$) foi comparável à do placebo, mas menor que

a da glimepirida (17%; $P < 0,001$). Náusea foi relatada por 11-19% dos indivíduos tratados com liraglutida versus 3 a 4% nos grupos placebo e glimepirida. A incidência de náusea diminuiu com o tempo.

Zinman B 2009 (LEAD 4)¹¹ comparou 1,2 ou 1,8mg/dia de liraglutida com placebo, sendo que todos os grupos receberam terapia concomitante com metformina e rosiglitazona (TZD) - terapia dupla. Os pacientes tratados com liraglutida apresentaram um controle glicêmico superior em comparação com o grupo placebo [liraglutida 1,2 mg/dia vs. placebo: -0,9% (IC 95% -1,1 a -0,8) e liraglutida 1,8 mg / dia versus placebo: -1,1% (IC95% -1,1 a -0,8)]. No final do estudo, 57,5 e 53,7% dos indivíduos nos grupos 1,2 e 1,8 mg de liraglutida/dia, respectivamente, tinham um A1C <7%, em comparação com 28,1% no grupo placebo.

Uma perda de peso dose-dependente ocorreu com 1,2 e 1,8 mg de liraglutida ($1,0 \pm 0,3$ e $2,0 \pm 0,3$ kg, respectivamente) ($p < 0,0001$) comparado com ganho de peso no placebo ($0,6 \pm 0,3$ kg), [média \pm SE]. A perda de peso no grupo de 1,8 mg de liraglutida/dia foi, significativamente, maior do que o grupo de 1,2 mg de liraglutida/dia ($p = 0,011$).

Hipoglicemia leve ocorreu mais frequentemente com liraglutida, mas não houve hipoglicemia grave. Eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns com o liraglutida, mas a maioria ocorreu precocemente e foi transitória.

Russell-J 2009 (LEAD 5)¹² comparou 1,8 mg/dia de liraglutida versus insulina glargina ou placebo, com todos os grupos recebendo terapia concomitante com metformina e glimepirida (SU) - terapia dupla.

O liraglutida reduziu significativamente a HbA1c versus insulina glargina (1,33% vs 1,09%; diferença de -0,24%, IC95% -0,39 a -0,08; $p = 0,0015$) e placebo (-1,09% de diferença, IC95% -1,28 a -0,90; $p < 0,0001$). Significativamente mais pacientes atingiram alvos de HbA1c <7% (ADA) com liraglutida do que com placebo ou insulina glargina. (liraglutida 53,1%; insulina glargina 45,8% e liraglutida placebo 15,5%).

Houve maior perda de peso com liraglutida vs placebo (diferença de tratamento -1,39 kg, IC 95% -2,10 a -0,69, $p = 0,0001$), e versus insulina glargina (diferença de -3,43 kg, IC95% -4,00 a -2,86, $p < 0,0001$).

As taxas de episódios de hipoglicemia (grave, leve e apenas sintomas, respectivamente) foram de 0,06, 1,2 e 1,0 eventos/paciente/ano, no grupo com liraglutida vs 0, 1,0, 0,5 com placebo. Um número

ligeiramente maior de eventos adversos (incluindo náusea em 14%) foi relatado com liraglutida.

Lind M 2015 (MDI TRIAL)¹³ comparou o liraglutida 1,8 mg versus placebo, com todos os grupos recebendo terapia concomitante com múltiplas injeções diárias de insulina, em um seguimento de 24 meses. Liraglutida ou placebo foram administrados em uma dose de 0,6 mg durante a semana 1, 1,2 mg durante a semana 2 e 1,8 mg durante a semana 3 e em diante.

Liraglutida foi associada com uma redução significativa de 1,5% na HbA1c versus 0,4% para o placebo, diferença de -1,13% (IC95% -1,45 a -0,81), $p < 0,001$.

O peso corporal foi significativamente reduzido nos participantes do grupo de liraglutida comparado com placebo [3,8 versus 0,0 kg, diferença -3,8 (IC95% -4,9 a -2,8) kgs], e as doses totais diárias de insulina foram reduzidas significativamente, em 18,1 unidades e 2,3 unidades [diferença - 15,8 (IC95% -23,1 a -8,5) unidades].

O número médio de eventos hipoglicêmicos sintomáticos não graves ($<4,0$ mmol/L) durante o seguimento foi de 1,29 no grupo liraglutida e 1,24 no grupo placebo ($p = 0,96$).

Segurança cardiovascular e potenciais eventos adversos durante uma exposição prolongada ao liraglutida precisam ser avaliados. A náusea foi experimentada por 21 (32,8%) participantes do grupo liraglutida e 5 (7,8%) no grupo placebo e 3 (5%) e 4 (7%) dos participantes nestes grupos, respectivamente, tiveram qualquer evento adverso grave.

Ahmann A 2015 (NCT TRIAL)¹⁴ comparou liraglutida 1,8 mg (dose aumentada de 0,6 e 1,2 mg/ dia por 1 semana cada, respectivamente) versus placebo, com todos os grupos recebendo terapia concomitante com dose estável de insulinas recombinantes análogas à humana de ação basal (glargina e detemir) \pm metformina; em um seguimento de 26 semanas.

Após 26 semanas, a HbA1c diminuiu mais com a liraglutida [-1,3%] do que com o placebo [-0,1%]; $p < 0,0001$. Também nesta comparação, mais paciente, com liraglutida atingiram valores de HbA1c $<7,0\%$ (59% versus 14%; $p < 0,0001$) usando um pouco menos de insulina (35,8 UI versus 40,1 UI).

Neste período o peso corporal foi reduzido mais com a liraglutida do que com placebo [-3,5 kg versus -0,4 kg; ETD ("estimated treatment difference") -3,1 kg (IC95% -3,9 a -2,4); $p < 0,0001$].

Os eventos adversos gastrointestinais transitórios (náuseas: 22,2% vs 3,1%) e hipoglicemia leve (18,2% vs 12,4%) foram mais frequentes com a liraglutida do que com placebo; o pulso aumentou (4,5 bpm) comparativamente ao placebo. Não ocorreu hipoglicemia grave ou pancreatite.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (ECRS)

ESTUDO E ANO	PACIENTES	INTERVENÇÃO (N)	COMPARAÇÕES (N)	DESFECHO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Kaku K 2010 ⁸	DM2	0,6 (N = 88) ou 0,9 mg/dia (N = 88) de liraglutida SU monoterapia (gli-benclâmida, glicazida ou glimepirida)	Liraglutida Placebo + SU monoterapia N=88	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - eventos adversos 	24 semanas
LEAD 1 Marre M 2009 ⁹	DM2	1,2 (N = 128) ou 1,8 mg/dia (N = 234) de liraglutida + terapia com glimepirida (SU), [2-4 mg/dia]	Placebo (N = 114) ou rosiglitazona (TZD 4mg/dia) N = 232 + terapia com glimepirida (SU) (2-4 mg/dia)	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - eventos adversos 	26 anos
LEAD 2 Nauck M 2009 ¹⁰	DM2	1,2 (N = 240) ou 1,8 mg/dia (N = 242) de liraglutida + metformina 1 g duas vezes/dia	Placebo (N = 121) + metformina ou SU monoterapia (glimepirida 4 mg/dia) + metformina (N = 242)	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - eventos adversos 	26 semanas
LEAD 4 Zinman B 2009 ¹¹	DM2	1,2 (N = 178) ou 1,8mg/dia (N =178) de liraglutida + metformina 1 g duas vezes/dia e rosiglitazona (TZD) 4 mg 2 vezes/dia	Placebo (N = 177) + metformina e rosiglitazona (TZD)	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - eventos adversos 	26 semanas

ESTUDO E ANO	PACIENTES	INTERVENÇÃO (N)	COMPARAÇÕES (N)	DESFECHO	TEMPO DE SEGUIMENTO
LEAD 5 Rus-sell-J 2009 ¹²	DM2	1,8 mg/dia de liraglutida (N = 230) + metformina 1 g duas vezes/dia e glimepirida (SU) 4 mg/dia	Placebo (N = 114) ou insulina glargina (N = 232) + metformina 1 g duas vezes/dia e glimepirida (SU) 4 mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - eventos adversos 	26 semanas
MDI TRIAL Lind M 2015 ¹³	DM2	Liraglutida dose máxima tolerada (0,6 mg durante a semana 1, 1,2 mg durante a semana 2 e 1,8 mg durante a semana 3 e em diante) + Múltiplas doses de insulina N = 63	Liraglutida placebo (dose máxima tolerada) + Múltiplas doses de insulina N = 59	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - número de doses de insulina - eventos adversos 	24 semanas
NCT TRIAL Ahmann A 2015 ¹⁴	DM2	Liraglutida 1.8 mg/dia (dose aumentada de 0,6 e 1,2 mg/dia por 1 semana cada, (respectivamente) + insulinas recombinantes análogas à humana de ação basal (glargina e detemir) ± metformina	Liraglutida placebo dose + insulinas recombinantes análogas à humana de ação basal (glargina e detemir) ± metformina	<ul style="list-style-type: none"> - mudança no nível de HbA1c - % de indivíduos que atingiram controle glicêmico, com um valor de HbA1C <7% - mudança no peso corporal médio - quantidade de insulina (IU) - eventos adversos 	26 semanas

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; SU = Sulfoniluréias; TZD = Tiazolidinedionas

TABELA 2. DESCRIÇÃO DOS VIESES DOS ESTUDOS

Estudo e ano	Random	Alocação Vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognósticas	Desfechos	Análise por ITT	Cálculo amostral	JADAD6
Kaku 2010 ⁸	?	?	+	+	+	+	-	-	3
LEAD 1 Marre 2009 ⁹	?	?							4
LEAD2 Nauck M 2009 ¹⁰									5
LEAD 4 Zinman 2009 ¹¹									5
LEAD 5 Russell-J 2009 ¹²			?						4
MDI TRIAL Lind M 2015 ¹³									5
NCT TRIAL Ahmann A 2015 ¹⁴									5

AIT = análise por intenção de tratamento

META-ANÁLISE

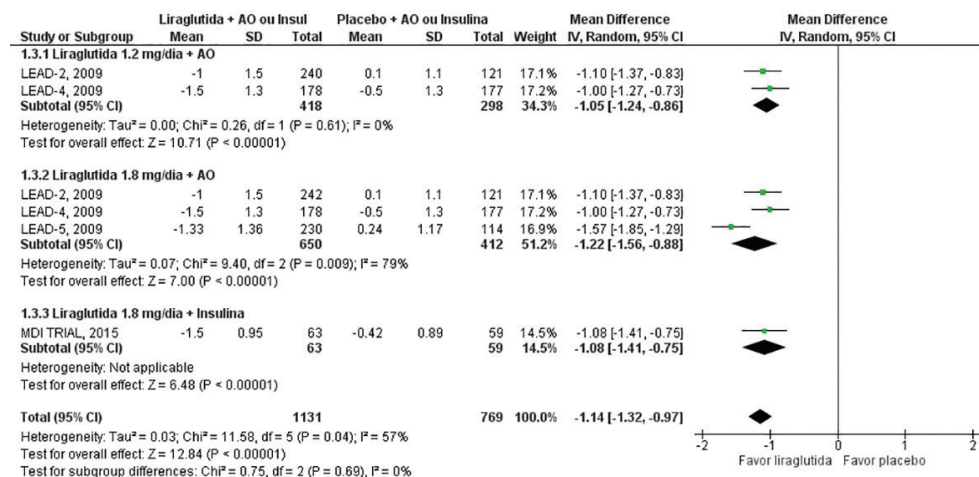
Alguns estudos sugerem começar o uso da liraglutida com 0,6 mg, e depois ir aumentando para 1,2 ou 1,8 mg/dia. Existem estudos em pacientes japoneses em que foi usado uma dose de 0,9 mg⁸. Nesta meta-análise, estudos ou braços com menos de 1,2 mg/dia (dose final) foram excluídos. A terapia com liraglutida estava associada a uma monoterapia ou terapia dupla nos estudos incluídos (Tabela 1).

Em apenas um estudo¹³ o tempo de seguimento foi de 24 semanas, sendo os demais 26 semanas. Seis ECRs⁹⁻¹⁴ foram meta-analisados para os desfechos: controle glicêmico (alteração no valor da HbA1c e número de pacientes que atingiram o alvo de HbA1c < 7% segundo a American Diabetes Association); mudança no peso. Foi feito uma análise em subgrupos considerando a dosagem empregada (1,2 e 1,8 mg/dia) e a associação com insulina.

As tabelas com os resultados, por estudo, utilizados para a meta-análise, estão em Suplementos.

Quatro dos ensaios primários forneceram dados para avaliar a variação no nível da HbA1c, comparando liraglutida mais monoterapia, ou terapia dupla versus placebo mais monoterapia, ou terapia dupla. Os 3 subgrupos avaliados mostraram uma redução na HbA1c (diferença da média) com o uso da liraglutida, sendo que no efeito global (todos os subgrupos) este índice foi de -1.14% (IC95% -1.32 a -0.97; $p < 0.00001$ e $I^2 = 57\%$); (Figura 2).

FIGURA 2. ALTERAÇÃO NO NÍVEL DE HBA1C (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)

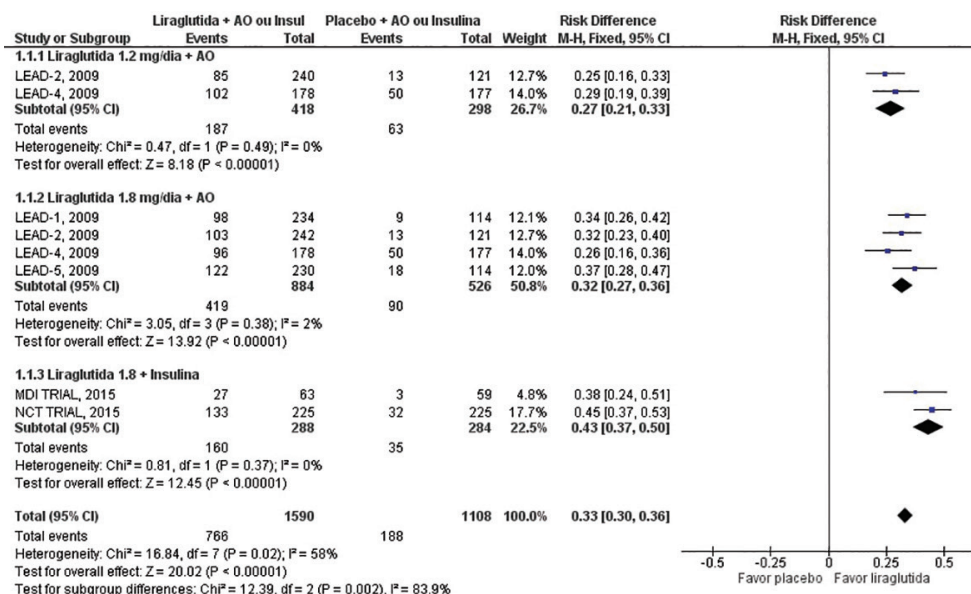


AO = Antidiabético Oral

Seis ensaios primários compararam a liraglutida mais monoterapia ou terapia dupla versus placebo mais monoterapia ou terapia dupla, e analisaram o número de pacientes que alcançaram um alvo de HbA1c < 7% (ADA) como desfecho, em uma avaliação com 3 subgrupos. Na análise global a liraglutida aumentou o número de pacientes que atingiram este alvo (HbA1c < 7) em 33% [ARA 0.33 (IC95% 0.30

a 0.36); $p < 0.00001$; I^2 58%; $NNT = 3$ (IC95% 3 a 4)], sendo necessário tratar 3 pacientes para que 1 alcance este objetivo (Figura 3).

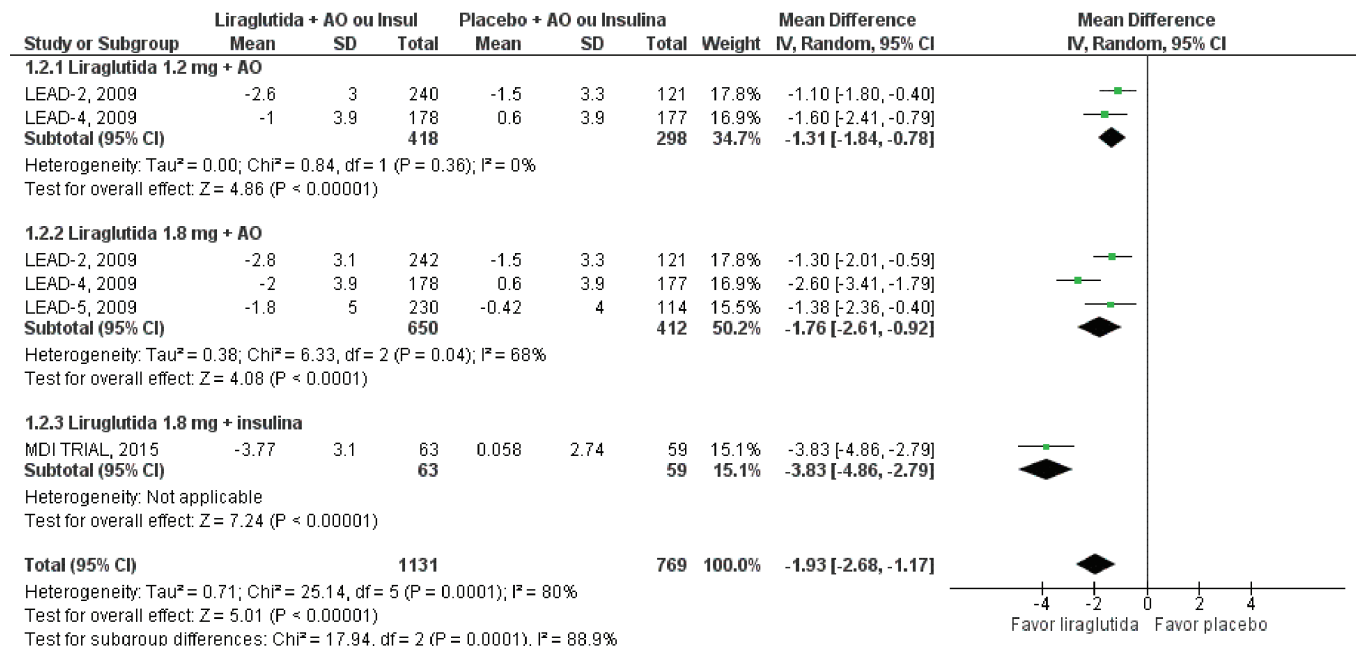
FIGURA 3. NÚMERO DE PACIENTES QUE ALCANÇARAM UM ALVO DE HBA1C < 7% (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)



AO = Antidiabético Oral

Quatro dos ensaios primários forneceram dados para avaliar a mudança de peso comparando liraglutida mais monoterapia ou terapia dupla versus placebo mais monoterapia ou terapia dupla. Os 3 subgrupos avaliados mostraram redução de peso (diferença da média) com o uso da liraglutida, sendo que no efeito global (todos os subgrupos) este índice foi de -1.93 kg (IC95% -2.68 a -1.17 ; $p < 0.00001$ e $I^2 = 80\%$); (Figura 4)

FIGURA 4. MUDANÇA DE PESO (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)

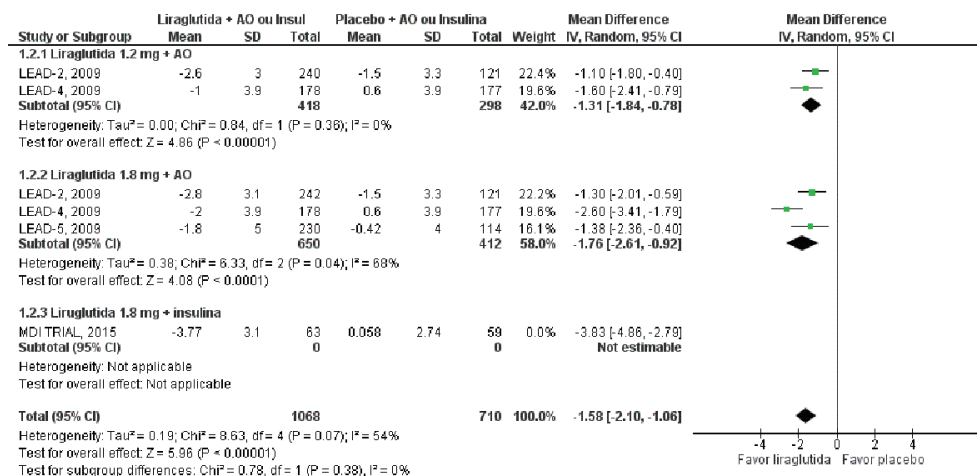


AO = Antidiabético Oral

A análise de sensibilidade, para este desfecho, foi utilizada com a finalidade de detectar a influência de cada estudo sobre a diferença da média agrupada, repetindo a meta-análise, omitindo

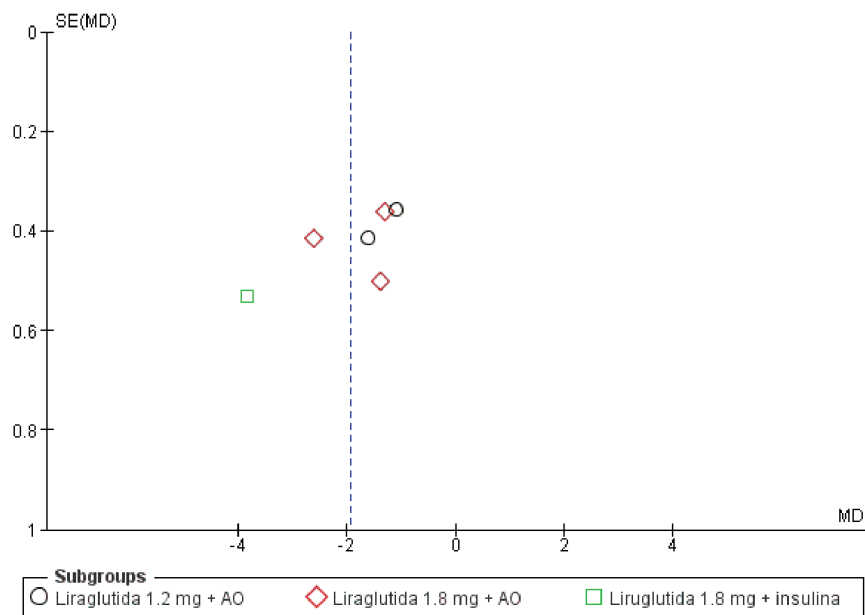
um único estudo ou subgrupo de cada vez. Ao excluirmos da análise global o estudo MDI TRIAL – Lind M, 2015¹³ (subgrupo liraglutida 1.8 + insulina) a heterogeneidade (I^2) reduziu para 54% com uma redução de peso (diferença da média) igual a -1.58 kg (IC95% -4.86 a - 2.79); $p < 0.00001$. Isto pode ser explicado pelo tamanho do resultado (uma maior redução do peso no grupo liraglutida + insulina associado a um ganho de peso no grupo placebo + insulina) [Figura 5]. O funnel-plot do desfecho mudança de peso, que apresenta heterogeneidade (I^2) igual a 80%, está representado na Figura 6.

FIGURA 5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA MUDANÇA DE PESO (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)



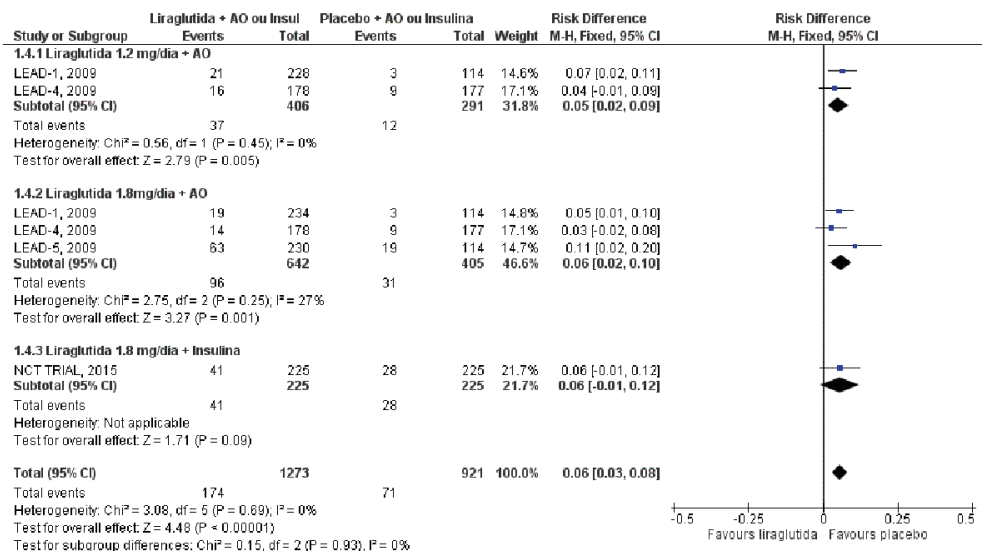
AO = Antidiabético Oral

FIGURA 6. FUNNEL PLOT DO DESFECHO MUDANÇA DE PESO (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)



Quatro ensaios primários compararam a liraglutida mais monoterapia ou terapia dupla versus placebo mais monoterapia ou terapia dupla, e analisaram o risco de hipoglicemia como desfecho, em uma avaliação com 3 subgrupos. Na análise global a incidência de hipoglicemia leve foi de 13,7% (174 de 1273 pacientes) no grupo liraglutida e 7,7% (71 de 921 pacientes) no placebo. A liraglutida aumentou o risco de hipoglicemia leve em 6% [ARA 6% (IC95% 3 a 8%); $p < 0.00001$; $I^2 0\%$; NNT = 17 (IC95% 12 a 29)], sendo necessário tratar 17 pacientes para que um tenha hipoglicemia leve (Figura 7).

FIGURA 7. HIPOGLICEMIA - (LIRAGLUTIDA VERSUS LIRAGLUTIDA PLACEBO)



SÍNTESE DOS RESULTADOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE)

Em pacientes com DM2 a adição de liraglutida a antidiabéticos orais e/ou injeções diárias de insulina melhora o controle glicêmico e reduz o peso corporal, permitindo que os pacientes diminuam suas doses de insulina. Hipoglicemia leve e sintomas gastrointestinais típicos (por exemplo: náuseas, vômitos e diarreia) foram mais frequentes com a liraglutida. FORÇA DA EVIDÊNCIA FORTE

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE) POR DESFECHO - TABELA 3 (ANEXOS)

- Controle glicêmico = FORTE
- Mudança de peso = FORTE
- Hipoglicemia = FORTE

REFERÊNCIAS

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193–03.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 12;321:405–12. PMID: 10938048
3. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technol Asses*. 2011;15 Suppl 1:77–86.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535
5. American Diabetes Association (2008) Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 31(Suppl 1):S12–S54.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1–12
7. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174–81. PMID: 16424429
8. Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:341–7. PMID: 20380655
9. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268–78. PMID: 19317822
10. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Zdravkovic Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84–90. PMID: 18931095
11. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30. PMID: 19289857
12. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046–55. PMID: 19688338
13. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Åhrén B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 2015 28;351:h5364. PMID: 26512041
14. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loredo L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056–64. PMID: 26179619

ANEXOS

FIGURA 1: FLUXOGRAMA PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

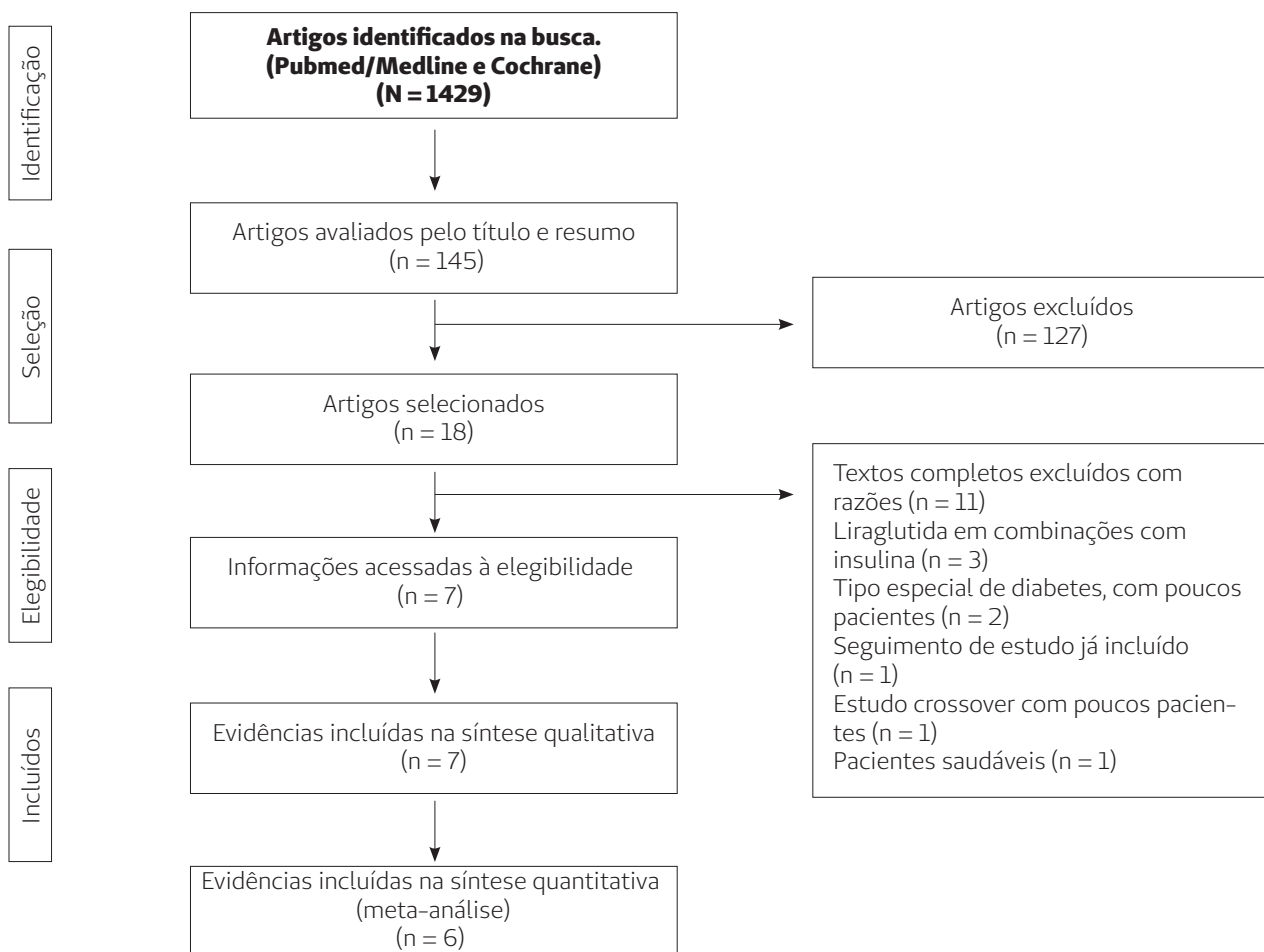


TABELA 3. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE) POR DESFECHO

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alteração no nível de HbA1c												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	1131	769	-	MD 1.14 menor (1.32 menor para 0.97 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR- TANTE
Alteração no nível de HbA1c - Liraglutida 1.2 mg/dia + AO												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	418	298	-	MD 1.05 menor (1.24 menor para 0.86 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Alteração no nível de HbA1c - Liraglutida 1.8 mg/dia + AO												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	650	412	-	MD 1.22 menor (1.56 menor para 0.88 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR- TANTE

Revisão SISTEMÁTICA

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alteração no nível de HbA1c - Liraglutida 1.8 mg/dia + Insulina												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	63	59	-	MD 1.08 menor (1.41 menor para 0.75 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR-TANTE
HbA1c < 7% (alvo ADA)												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	766/1590 (48.2%)	188/1108 (17.0%)	não estimável	330 menos por 1.000 (de 360 menos para 300 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPOR-TANTE
HbA1c < 7% (alvo ADA) - Liraglutida 1.2 mg/dia + AO												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	187/418 (44.7%)	63/298 (21.1%)	não estimável	270 menos por 1.000 (de 330 menos para 210 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	MODERADA

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
HbA1c < 7% (alvo ADA) - Liraglutida 1.8 mg/dia + AO												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	419/884 (47.4%)	90/526 (17.1%)	não estimável	320 menos por 1.000 (de 360 menos para 270 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
HbA1c < 7% (alvo ADA) - Liraglutida 1.8 + Insulina												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	160/288 (55.6%)	35/284 (12.3%)	não estimável	430 menos por 1.000 (de 500 menos para 370 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Mudança de peso												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1068	710	-	MD 1.58 menor (2.1 menor para 1.06 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Mudança de peso - Liraglutida 1.2 mg + AO												

Revisão SISTEMÁTICA

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	418	298	-	MD 1.31 menor (1.84 menor para 0.78 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IM- POR- TANTE
Mudança de peso - Liraglutida 1.8 mg + AO												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	650	412	-	MD 1.76 menor (2.61 menor para 0.92 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IM- POR- TANTE
Mudança de peso - Liraglutida 1.8 mg + insulina												
0							0	0	-	Ver comentário		
Hipoglicemia leve												

Revisão SISTEMÁTICA

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	174/1273 (13.7%)	71/921 (7.7%)	não estimável	60 menos por 1.000 (de 80 menos para 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Hipoglicemia leve - Liraglutida 1.2 mg/dia + AO												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	37/406 (9.1%)	12/291 (4.1%)	não estimável	50 menos por 1.000 (de 90 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Hipoglicemia leve - Liraglutida 1.8mg/dia + AO												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	96/642 (15.0%)	31/405 (7.7%)	não estimável	60 menos por 1.000 (de 100 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE
Hipoglicemia leve - Liraglutida 1.8 mg/dia + Insulina												

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida + AO ou Insulina	Placebo + AO ou Insulina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	41/225 (18.2%)	28/225 (12.4%)	não estimável	60 menos por 1.000 (de 120 menos para 10 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR- TANTE

AO: Antidiabético oral; CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- Heterogeneidade (I²) = 57%; p < 0.00001
- Heterogeneidade (I²) = 79%; p < 0.00001
- Heterogeneidade (I²) = 58%; p < 0.00001
- Heterogeneidade (I²) = 68%; p < 0.0001

SUPLEMENTOS

TABELA 3. ALTERAÇÃO NO NÍVEL DE HBA1C

Estudo e ano	Liraglutida + AO ou Insulina (± metformina)		Placebo + AO ou Insulina
	1,2 mg/dia	1,8 mg/dia	
	N Média (SD)	N Média (SD)	N Média (SD)
LEAD2 - Nauck M 2009 ¹⁰	240 -1,0 ± 1,5	242 -1,0 ± 1,5	121 0,1 ± 1,1
LEAD 4 - Zinman B 2009 ¹¹	178 -1,5 ± 1,3	178 -1,5 ± 1,3	177 -0,5 ± 1,3
LEAD 5 - Russell-J 2009 ¹²		230 -1,33 ± 1,36	114 0,24 ± 1,17
MDI TRIAL - Lind M 2015 ¹³		63 -1,5 ± 0,95	59 -0,42 ± 0,89

TABELA 4. RESULTADOS PARA O DESFECHO HBA1C < 7% - LIRA-GLUTIDA VERSUS PLACEBO

Estudo e ano	Liraglutida + AO ou Insulina		Placebo + AO ou Insulina
	1,2 mg/dia	1,8 mg/dia	
	Número de pacientes com HbA1c < 7% /Total	Número de pacientes com HbA1c < 7% /Total	Número de pacientes HbA1c < 7% /Total
LEAD 1- Marre M 2009 ⁹		98/234	9/114
LEAD2 - Nauck M 2009 ¹⁰	85/240	103/242	13/121
LEAD 4 - Zinman B 2009 ¹¹	102/178	96/178	50/177
LEAD 5 - Russell-J 2009 ¹²		122/230	18/114
MDI TRIAL - Lind M 2015 ¹³		27/63	3/59
NCT TRIAL - Ahmann A 2015 ¹⁴		133/225	32/225

TABELA 5. RESULTADOS PARA O DESFECHO MUDANÇA DE PESO - LIRAGLUTIDA VERSUS PLACEBO

Estudo e ano	Liraglutida + AO ou Insulina (± metformina)		Placebo + AO ou Insulina
	1,2 mg/dia	1,8 mg/dia	
	N Média (SD)	N Média (SD)	N Média (SD)
LEAD2 - Nauck M 2009 ¹⁰	240 -2,6 ± 3	242 -2,8 ± 3,1	121 -1,5 ± 3,3
LEAD 4 - Zinman B 2009 ¹¹	178 -1,0 ± 3,9	178 -2,0 ± 3,9	177 +0,6 ± 3,9
LEAD 5 - Russell-J 2009 ¹²		230 -1,8 ± 5	114 -0,42 ± 4,0
MDI TRIAL - Lind M 2015 ¹³		63 -3,77 ± 3,10	59 +0,058 ± 2,74

TABELA 6. RESULTADOS PARA O DESFECHO HIPOGLICEMIA - LIRAGLUTIDA VERSUS PLACEBO

Estudo e ano	Liraglutida + AO ou Insulina		Placebo + AO ou Insulina
	1,2 mg/dia	1,8 mg/dia	
	Hipoglicemia	Hipoglicemia	Hipoglicemia
LEAD 1- Marre M 2009 ⁹	21/228	19/234	3/114
LEAD 4 - Zinman B 2009 ¹¹	16/178	14/178	9/177
LEAD 5 - Russell-J 2009 ¹²		63/230	19/114
NCT TRIAL - Ahmann A 2015 ¹⁴		41/225	28/225