

Material suplementar do boletim da gliclazida na diabetes

Descrição: Trata-se de um suplemento do folheto informativo da gliclazida com o objetivo de dar transparência a metodologia utilizada na sua elaboração e consta de:

- Descrição do método
- Pergunta de pesquisa segundo estratégia PICOS
- Estratégia de Busca
- Fluxograma de seleção de títulos
- Tabela de extração de dados
- Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados
- Referências

Metodologia Empregada

Foi construída uma pergunta de pesquisa usando a estratégia PICOS, acrônimo para população, intervenção, comparador, desfecho (do inglês, *Outcome*) e tipos de estudo (vide quadro 1).

Quadro 1- Pergunta de pesquisa segundo a estratégia PICOS

P	Pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 não controlada com monoterapia com metformina
I	Gliclazida (associada ou não a metformina)
C	Glibenclamida
O	Eficácia: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular; redução de episódios de hipoglicemia; hemoglobina glicada. Segurança: eventos adversos; eventos adversos cardíacos; progressão de doença renal; hipoglicemia grave.
S	Revisão sistemática

A pergunta estruturada orientou a busca por títulos nas bases de dados eletrônicas, bem como no processo de triagem e seleção de títulos.

A busca foi realizada nas bases Pubmed (via Medline); Cochrane e Lilacs usando descritores padronizados e seus sinônimos: “*Gliclazide Or Glyclazide or Gliklazid or Diamicron or Diaikron or Diabrezide or Glyade AND Glyburide or Glybenclamide or Glibenclamide or Diabeta or Maninil or Micronase or Daonil*”. Foi utilizado o filtro “revisão sistemática”. Não houve restrição de língua (tabela 1).

Tabela 1 – Títulos recuperados segundo base de dados e descritores considerados

Base/Data	Descritores	Recuperados
Lilacs 04/07/2022	(gliclazide OR glyclazide OR gliklazid OR diamicron OR diaikron OR diabrezide OR glyade) AND (glyburide OR glybenclamide)	13

	OR glibenclamide OR diabeta OR maninil OR micronase OR daonil) AND (type_of_study:("systematic_reviews"))	
<p>Pubmed</p> <p>04/07/2022</p>	<p>Pesquisa: (#1) E (#2) Filtros: Revisão Sistemática</p> <p>((("Gliclazide"[MeSH Terms] OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields] OR "glyclazide"[All Fields]) OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields]) OU ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields] OR "diamicon"[All Fields]) OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields]) OR (" Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields] OR "diabrezide"[All Fields]) OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OR "Gliclazide"[All Fields]) OR ("Gliclazide"[MeSH Terms] OU "Gliclazida"[Todos os Campos] OU "Glyade"[Todos os Campos])) E ("Glyburide"[MeSH Terms] OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Todos os campos] OU "glibenclamida"[Todos os campos]) OU ("glibenclamida"[Todos os campos] OU "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s "[Todos os campos]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OU "maninil"[Todos os campos]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])))) AND (systematicreview[Filter])glybenclamide"[All Fields]) OR ("glibenclamid"[All Fields] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])))) AND (systematicreview[Filter])glybenclamide"[All Fields]) OR ("glibenclamid"[All Fields] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])))) AND (systematicreview[Filter])[Todos os campos]) OU ("glibenclamid"[All Fields] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR</p>	11

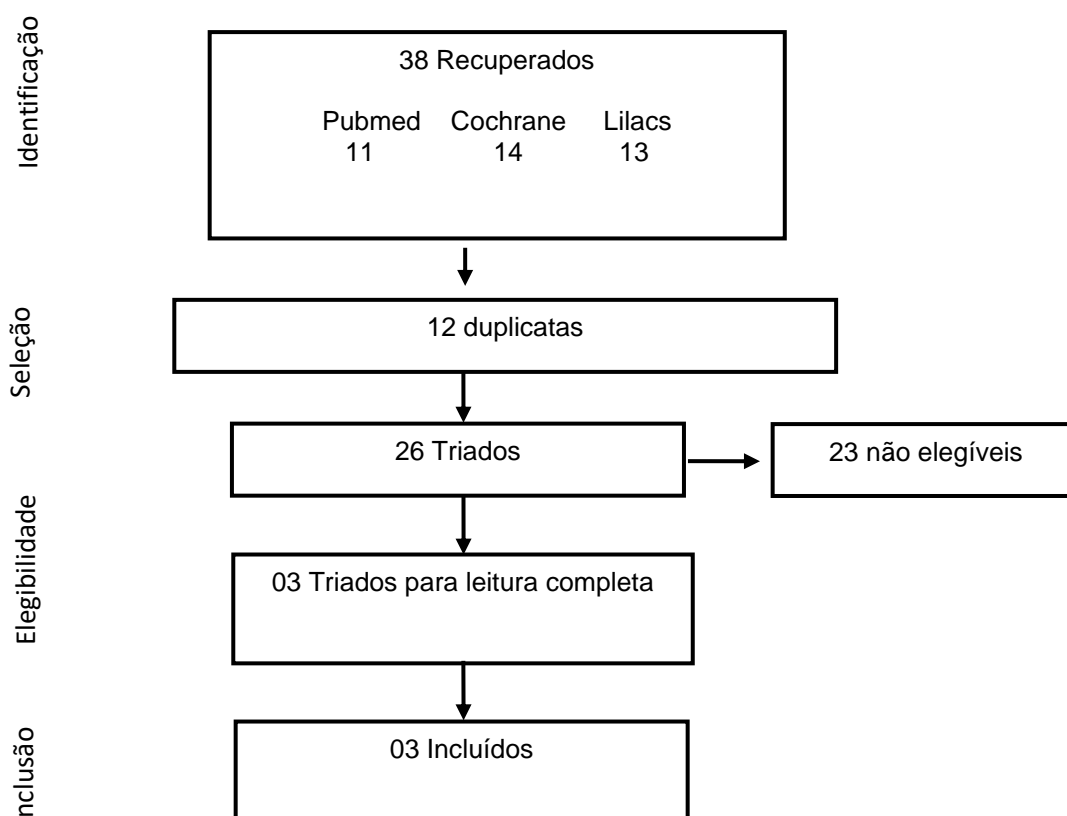
	<p>"Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])[Todos os campos]) OU ("glibenclamid"[All Fields] OR "Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[Todos os campos]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Todos os campos] OR "euglucon n"[Todos os campos])) E (visão sistemática[Filtro])Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "glibenclamide"[All Fields] OR "glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[Todos os campos]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Todos os campos] OR "euglucon n"[Todos os campos])) E (visão sistemática[Filtro])glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Todos os campos] OR "daonil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])glyburide s"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR</p>	
--	---	--

	"diabeta"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "maninil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[Todos os campos] OR "daonil"[Todos os campos]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])[All Fields]) OU ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "micronase"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "daonil"[All Fields]) OR ("Glyburide"[MeSH Terms] OR "Glyburide"[All Fields] OR "euglucon n"[All Fields])) AND (systematicreview[Filter])													
Cochrane 04/07/2022	<p>Search Name:</p> <p>Date Run: 19:35:22</p> <p>Comment:</p> <table> <thead> <tr> <th>ID</th><th>Search</th><th>Hits</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>#1</td><td>gliclazide</td><td>576</td></tr> <tr> <td>#2</td><td>glibenclamide</td><td>1009</td></tr> <tr> <td>#3</td><td>#1 and #2</td><td>152</td></tr> </tbody> </table>	ID	Search	Hits	#1	gliclazide	576	#2	glibenclamide	1009	#3	#1 and #2	152	14
ID	Search	Hits												
#1	gliclazide	576												
#2	glibenclamide	1009												
#3	#1 and #2	152												

Os artigos recuperados foram albergados no gerenciador de referências *Endnote web* onde as duplicatas foram removidas.

O processo de triagem foi realizado por três revisores independentes e as discordâncias resolvidas por consenso. Os critérios de elegibilidade considerados foram: apenas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados ou de estudos de acompanhamento; estudos na população de diabetes tipo 2 em adultos. Foram excluídas revisões de literatura não sistemáticas e estudos que não atendiam a pergunta de pesquisa. Um resumo do processo de triagem e seleção de títulos é apresentado de forma esquemática na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de triagem e seleção de títulos



Todos os estudos elegíveis para leitura completa foram considerados na construção do folheto informativo.

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos em instrumento padronizado. Esta etapa foi executada por um revisor e conferida por um segundo revisor independente. Os dados extraídos constam no quadro 2.

Quadro 2 - Extração de dados dos estudos incluídos

Estudo (primeiro autor e ano): Simpson SH et al, 2015	
Título	Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis.
Desenho do estudo	Revisão sistemática com metanálise convencional e metanálise de rede.
Descrição do estudo	Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise
“N” amostral e Seguimento do estudo (quando aplicável)	N= 24 estudos incluídos (172.349 pacientes). Seguimento: 0,3 a 14 anos.
Objetivo	Avaliar se a mortalidade e o risco de eventos cardiovasculares variam entre as diferentes sulfaniureias.
Intervenção	Gliclazida
Controle	Sulfaniureias
Desfechos considerados	Mortalidade por todas as causas; Mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares; Infarto do miocárdio

Critérios de inclusão	Pacientes adultos com DM2; estudo com alocação do grupo baseada no uso de sulfonilureia; estudo que relatou pelo menos dois grupos diferentes de sulfonilureias; os pacientes foram acompanhados por pelo menos 30 dias; e o número de mortes por todas as causas, mortes relacionadas a doenças cardiovasculares ou infartos do miocárdio foram relatados de acordo com a sulfonilureia individual.
Critérios de Exclusão	Estudos que examinaram apenas uma sulfonilureia
Resultados	<p>Mortalidade por todas as causas (18 estudos): a morte ocorreu em 841 (4%) de 19.334 usuários de gliclazida, 5.482 (11%) de 49.389 usuários de glimepirida, 2.106 (15%) de 14.464 usuários de glipizida, 5.296 (7%) de 77.169 usuários de glibenclamida, 1.066 (17%) de 6.187 usuários de tolbutamida e 179 (23%) de 784 usuários de clorpropamida. Em comparação com glibenclamida a gliclazida apresentou menor risco de mortalidade por todas as causas [RR 0,65 (0,53–0,79)].</p> <p>Mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares (13 estudos): 7.158 (5%) mortes em 145.916 pacientes que usaram uma sulfonilureia. Em comparação com glibenclamida a gliclazida apresentou menor risco de mortalidade cardiovascular [RR 0,60 (ICr 95% 0,45–0,84)]</p> <p>Infarto do miocárdio (sete estudos - baseadas em 1.012 (12%) eventos em 8.124 pacientes que receberam uma sulfonilureia): Não houve diferenças significativas entre as sulfonilureias na metanálise tradicional e de rede.</p>
Conclusões dos autores	<p>-A gliclazida e a glimepirida foram associadas a um menor risco de mortalidade por todas as causas e relacionadas com doenças cardiovasculares em comparação com a glibenclamida.</p> <p>- A gliclazida parecia ter o menor risco de mortalidade em comparação com as outras sulfonilureias, seguida por glimepirida, glipizida, glibenclamida, tolbutamida e clorpropamida.</p> <p>- Não houve diferenças significativas claras no risco de infarto do miocárdio entre as sulfonilureias.</p>
Conflito de interesse	A SHS recebeu honorários de palestrante da Eli Lilly. JL, SC, BV, ASA e TRF declaram não haver interesses conflitantes.
Conflito de interesse de estudos incluídos	Não relatado
Financiamento	O estudo não recebeu financiamento
Andersen, 2016	
Título	Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise de rede
Descrição do estudo	Trata-se de uma revisão sistemática de ECR que comparou o risco relativo de hipoglicemia entre SUs quando usados em pacientes com DM2 não controlados por monoterapia com metformina.
“N” amostral e Seguimento do estudo (<i>quando aplicável</i>)	27 ECR, com variação de seguimento de 16 a 52 semanas.
Objetivo	Comparar o risco relativo de hipoglicemia entre as sulfonilureias quando usadas em pacientes com DM2 não controlada pela monoterapia com metformina
Intervenção	Gliclazida
Controle	Sulfonilureias
Desfechos considerados	Hipoglicemia de qualquer gravidade.
Critérios de inclusão	<p>-Apenas estudos relatando resultados de hipoglicemia foram incluídos;</p> <p>- Seguimento de 16 a 52 semanas</p> <p>-Pacientes com DM2 com 18 anos ou mais, que receberam monoterapia com metformina ≥ 1000 mg por pelo menos 4 semanas e necessitou de terapia adicional com outro agente anti-hiperglicêmico oral</p>
Critérios de Exclusão	<p>-Estudos de extensão e estudos de determinação de dose juntamente com estudos usando combinações de SU foram excluídos.</p> <p>-Estudos com acompanhamento superior a 52 semanas.</p>

Resultados	Hipoglicemia de qualquer gravidade (16.260 pacientes, 1.878 do grupo placebo e 5.572 do grupo SU [glibenclamida: 261; gliclazida: 847; glimepirida: 2.981; e glipizida: 1.483]): 1.637 pacientes (10,1%) apresentaram um ou mais episódios de hipoglicemia. Quando adicionada à metformina, a gliclazida confere o menor risco de hipoglicemia quando comparada a glibenclamida (OR 0,21 (IC 0,03, 1,48)
Conclusões	Quando adicionado à metformina, a gliclazida confere o menor risco de hipoglicemia entre os agentes SU de nova geração.
Conflito de interesse	Declarado
Conflito de interesse de estudos incluídos	Não relatado
Observações	Uma limitação importante é a variação das definições de hipoglicemia entre os estudos.
Chan, 2015	
Título	Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents
Desenho do estudo	Revisão sistemática e meta-análise de ECR
Descrição do estudo	Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que verificaram a eficácia e segurança da gliclazida frente a outros medicamentos responsáveis por reduzir níveis de glicose no sangue através de avaliação da alteração da hemoglobina glicada na linha de base e do risco de hipoglicemia.
“N” amostral e Seguimento do estudo (<i>quando aplicável</i>)	9 estudos com n=3.461; duração média de 24 semanas de tratamento.
Objetivo	Avaliar a eficácia e a segurança da gliclazida versus outros agentes insulíntricos orais.
Intervenção	Gliclazida
Controle	Agentes insulíntricos (outras sulfonilureias, inibidores de DPP-4 ou glinidas) e outras sulfonilureias.
Desfechos considerados	Alterações na Hemoglobina glicada da linha de base e risco de hipoglicemia.
Critérios de inclusão	Ensaio clínico randomizado em adultos (>18 anos) com diabetes tipo 2 que compararam a gliclazida com outros medicamentos hipoglicemiantes (em monoterapia ou em combinação com metformina ou insulina).
Critérios de Exclusão	-Duração do tratamento inferior a 12 semanas.
Resultados	Hemoglobina glicada (alteração média em relação a linha de base) - Em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com gliclazida versus outros agentes insulíntricos orais: A análise indicou que a gliclazida reduziu a HbA1c significativamente mais do que outros agentes insulíntricos orais, sozinhos ou em combinação, com uma diferença média ponderada de -0,11% (IC 95% -0,19 a -0,03%, P=0,008, I ² = 60%); - Dos cinco estudos que compararam as sulfonilureias, não houve diferença significativa na redução da HbA1c para gliclazida <i>versus</i> outras sulfonilureias (glibenclamida e glimepirida) apresentando uma diferença de média ponderada de -0,12% (IC 95%- 0,25 a 0,01%, P=0,07, I ² = 77%), favorecendo a gliclazida. Eventos hipoglicêmicos - 7 estudos concluíram que o risco de hipoglicemia com gliclazida não foi significativamente diferente de outros agentes insulíntricos (RR 0,85, IC 95% 0,66 a 1,09, P=0,20, I ² = 61%). - Em comparação com outras sulfonilureias a gliclazida apresentou um menor risco de hipoglicemia (RR 0,47, 95% IC 0,27 to 0,79, P= 0,004, I ² = 0%)
Conclusões	-Em comparação com outros agentes insulíntricos orais, a gliclazida reduziu significativamente a HbA1c e sem diferença quanto ao risco de hipoglicemia. Comparado com outras sulfoniluréias, a redução da HbA1c com gliclazida não foi significativamente diferente, mas o risco de hipoglicemia foi significativamente menor.

Conflito de interesse	SP Chan recebeu honorários de consultoria por palestras e participou de conselhos consultivos para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Serono, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Novo Nordisk e Servier. Stephen Colagiuri atuou em conselhos consultivos e/ou recebeu honorários de palestras das seguintes empresas nos últimos 3 anos: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier e Takeda. Esta metanálise foi financiada por uma bolsa educacional irrestrita da Servier.
Conflito de interesse de estudos incluídos	Não declarado
Observações	Este estudo tem algumas limitações: - variação grande entre os estudos na meta-análise; - variação quanto aos agentes antidiabéticos orais, duração do diabetes, controle metabólico, definições de hipoglicemia, dosagens de drogas; - perfis diferentes da população geral, portanto, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela.
Legenda: SUs= Sulfaniureias ECR= Ensaios clínicos randomizados DM2 = Diabetes melitos tipo 2 RR= Risco relativo OR = Odds ratio	

Os estudos selecionados foram submetidos a ferramenta AMSTAR 2 no sentido de avaliar a qualidade metodológica dos mesmos conforme apresentado no quadro 3.

As principais conclusões dos estudos incluídos foram utilizadas no informe. Adicionalmente foi consultado a bula da gliclazida para obter informações de dosagem e indicações clínicas aprovadas pela agência de regulação sanitária brasileira.

Referências

- Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25466239.
- Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Oct;110(1):75-81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.002. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26361859.
- Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;82(5):1291-1302. doi: 10.1111/bcp.13059. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27426428; PMCID: PMC5061791.
- Clemens, Kristin K. et al. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide. *Canadian journal of diabetes*, v. 39, n. 4, p. 308-316, 2015.
- Wang, Meng-Ting et al. Association between specificity of sulfonylureas to cardiac mitochondrial KATP channels and the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 45, n. 5, p. 1276-1287, 2022.
- Zoungas, S., Chalmers, J., Kengne, A. P., Pillai, A., Billot, L., De Galan, B., ... & Patel, A. (2010). The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *diabetes research and clinical practice*, 89(2), 126-133.
- Diamicron MR [Bula]. Rio de Janeiro: Laboratórios Servier do Brasil Ltda; 2020.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P,
- Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.

Declaração de conflito de interesse: os pesquisadores declaram não haver conflito de interesse relevante em relação a este tema.

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES- NATS-MT.

Equipe:

Ivana Cristina Alcantara, médica- NATS-MT

Luisa Daige Marques, metodologista em ATS, NATS-MT

Kelli Carneiro de Freitas Nakata, metodologista em ATS, NATS-MT

Marcelo Maia Pinheiro, endocrinologista - NATS-MT