

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**REVISÃO SISTEMÁTICA: CARACTERIZAÇÃO DOS GUIAS DE
PRÁTICA CLÍNICA PARA TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS
TIPO 2**

Rodolfo Ribeiro de Souza

São Paulo

2018

**REVISÃO SISTEMÁTICA: CARACTERIZAÇÃO DOS GUIAS DE
PRÁTICA CLÍNICA PARA TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS
TIPO 2**

Rodolfo Ribeiro de Souza

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo

2018

RESUMO

SOUZA, R. R. **Revisão sistemática: caracterização dos guias de prática clínica para tratamento do diabetes mellitus tipo 2.** 2018. no. f. 30. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: Os guias de prática clínica (GPCs) são documentos que norteiam e estabelecem conjuntos de recomendações de manejo da doença e tratamento do paciente. Contudo, os padrões de atuação recomendados enfrentam a complexidade de doenças como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que tem uma grande base de evidências. A qualidade metodológica destes documentos é uma variável preocupante, portanto, é necessário avaliar o rigor no desenvolvimento dos guias e caracterizá-los, elencando àqueles de maior qualidade metodológica. **OBJETIVO:** Descrever as características dos guias de prática clínica para tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Realizou-se uma revisão sistemática dos GPCs para DM2 nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane, além de 12 bases de dados específicas para práticas clínicas. A seleção dos GPCs foi orientada pelo período de publicação (2011 a 2016) e pela aplicação de critérios de elegibilidade. Após a seleção, os GPCs passaram pela avaliação da sua qualidade metodológica, utilizando a ferramenta AGREE II, e foram caracterizados quanto ao padrão de publicação e autoria, bem como, método, classificação das evidências, proposta de atualização e pontuação no domínio “rigor do desenvolvimento” do AGREE II. Todas essas etapas foram realizadas por, ao menos, 2 avaliadores independentes. **RESULTADOS:** Apenas 1,6% (52/3.296) de todos os estudos filtrados nas bases eram GPCs para DM2 que seguiam os critérios de elegibilidade propostos. O continente norte-americano foi responsável por 38% das publicações (20/52); as sociedades profissionais foram responsáveis por 50% dos GPCs (26/52); e metade dos guias (25/52) têm foco nos profissionais de saúde no geral. Quanto à qualidade metodológica, 88% (46/52) dos guias têm pontuação abaixo de 60% no domínio “rigor do desenvolvimento” do AGREE II, sendo que: 48% (25/52) não utilizaram um sistema de classificação de evidências; 54% (28/52) não mencionaram o método escolhido; 50% (27/52) relataram financiamento; e 65% (34/52) não mencionaram uma previsão de atualização da versão atual. **CONCLUSÃO:** Metodologicamente, a grande maioria dos GPCs para DM2 não apresentou alta qualidade. Para se atingir esse alto rigor, o GPC deve ser respaldado por fortes estudos primários, deve utilizar ferramentas e sistemas de avaliação conhecidos, e descrever detalhadamente o processo de síntese e elaboração das condutas clínicas finais. Este resultado pode ser alcançado por meio do trabalho conjunto entre sociedades profissionais, governo e universidade e a adoção de instrumentos como o AGREE II. Apenas 6 guias foram listados como de alta qualidade e o destaque foi para os países latino-americanos Colômbia e México e as sociedades profissionais norte-americana e britânica.

Palavras-chave: Guia de prática clínica; Medicina Baseada em Evidências; Protocolos Clínicos; Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

SOUZA, R. R. **Systematic review: characterization of clinical practice guidelines for management of type 2 diabetes mellitus. 2018.** Undergraduate thesis – School of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2018.

INTRODUCTION: Clinical practice guidelines (CPGs) are documents that guide and establish sets of recommendations for disease management and patient's treatment. However, CPG recommendations face the complexity of type 2 diabetes mellitus (DM2), a disease that has a large body of evidence. The methodological quality of these documents is an important variable; therefore, it is necessary to evaluate the CPG rigor of development and also characterize them, showing those with higher methodological quality. **OBJECTIVE:** Describe the characteristics of clinical practice guidelines for management of type 2 diabetes mellitus. **METHODS:** A comprehensive literature search was conducted in the PubMed, Embase and Cochrane databases, and similarly in 12 specific CPGs databases. The selection was guided by the CPG publication period (2011 to 2016) and application of the eligibility criteria. After the selection, the methodological quality of each CPG was assessed using the AGREE II instrument and the data extraction of the selected studies was performed to identify publication and authorship pattern, as well as methods of formulating recommendation, methods of grading evidence, updating proposal and the score in the AGREE II domain "rigor of development". Two independent reviewers at least performed all these steps. **RESULTS:** Only 1.6% (52/3296) of all retrieved records were CPGs for DM2 that met the proposed eligibility criteria. The North American continent was responsible for 38% of publications (20/52); professional societies were responsible for 50% of CPGs (26/52); and half of the guidelines (25/52) focused on health professionals in general as targets. Regarding the methodological quality, 88% (46/52) of the guidelines obtained scores below 60% in the "rigor of development" domain of AGREE II, and: 48% (25/52) did not use a grading evidence system; 54% (28/52) did not mention the chosen method of formulating recommendation; 50% (27/52) reported funding; and 65% (34/52) did not define time to update the current version. **CONCLUSION:** Methodologically, the great majority of DM2 CPGs did not present high quality. In order to achieve this high accuracy, a CPG should be supported by strong primary studies, validated quality appraisal tools and grading evidence systems, and a detailed description of the process of synthesis and elaboration of final clinical recommendations. This result could be achieved with health institutions working in partnership with universities and professional societies and adopting AGREE II for improving CPG's quality. Only 6 guidelines were considered high quality: CPGs from Latin American countries Colombia and Mexico and from North American and British professional societies.

Keywords: Clinical practice guide; Evidence-Based Medicine; Clinical Protocols; Diabetes Mellitus.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
DCNT	Doença Crônica Não-Transmissível
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
G-I-N	<i>Guidelines International Network</i>
GPC	Guia de Prática Clínica
IOM	Instituto de Medicina
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	9
3.1 <i>Estratégia de Busca dos Guias de Prática Clínica</i>	9
3.2 <i>Seleção</i>	10
3.3 <i>Aplicação do instrumento AGREE II</i>	11
3.4 <i>Extração dos dados e caracterização</i>	12
3.5 <i>Aspectos éticos</i>	13
4. RESULTADOS	13
4.1 <i>Revisão Sistemática</i>	13
4.2 <i>Características gerais dos Guias de Prática Clínica</i>	14
4.3 <i>Características metodológicas dos Guias de Prática Clínica</i>	16
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO	26
7. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

Os guias de prática clínica (GPCs) são documentos que há décadas norteiam e estabelecem conjuntos de recomendações de manejo da doença e tratamento do paciente, objetivando a otimização do cuidado e assistência aos profissionais de saúde (IOM, 1990). Os propósitos a serem atingidos por tais documentos incluem a melhoria da prática clínica, por meio do fornecimento de padrões de atuação mensuráveis, a diminuição de variações nas propostas de intervenção e decorrentes eventos adversos, e o aumento da potencialidade das ações empregadas (KREDO *et al.*, 2016). Ao pautar padrões de cuidado e tratamento, os GPCs complementam os avanços na área da saúde respaldados por fortes evidências científicas, baseadas em revisão sistemática e em avaliações de benefícios e danos (IOM, 2011).

O conteúdo de uma diretriz clínica é elaborado a partir de uma revisão sistemática das evidências, a qual reúne estudos semelhantes, avalia o método utilizado e os analisa estatisticamente. Idealmente, os GPCs são desenvolvidos por meio de um processo metodológico transparente, eliminando qualquer tipo de viés e conflito de interesse, e por um grupo multidisciplinar de especialistas (IOM, 2011; KREDO *et al.*, 2016). Justamente por passarem por estes passos, tornam-se o melhor nível de evidência para tomada de decisão em questões terapêuticas, uma vez que o processo de elaboração leva ao ponderamento sobre os resultados encontrados e as recomendações clínicas finais (TREWEEK *et al.*, 2013).

Contudo, o desenvolvimento de um GPC pode envolver diferentes organizações e grupos profissionais, ligados ou não a uma esfera governamental, diferentes abordagens metodológicas e uma avaliação e classificação das evidências destoantes (WOOLF *et al.*, 1999). Diversos fatores também limitam a abrangência e complexidade dos guias, uma vez que o financiamento externo, tamanho do grupo de pesquisa e conflitos de interesse interferem diretamente na sua elaboração (LU *et al.*, 2017). Dessa forma, a qualidade metodológica é uma variável preocupante, já que o documento final pode ser incorporado por uma gama considerável de profissionais, os quais aplicarão as recomendações formuladas em seu cotidiano (ALONSO-COELHO *et al.*, 2010; OLLENSCHLAGER *et al.*, 2004).

O estudo de Bancos e colaboradores (2012), o qual avaliou a qualidade dos guias endócrinos da América do Norte publicados no período 2007-2010, mostrou um resultado moderado no geral, com índices baixos de qualidade nos quesitos independência editorial e envolvimento dos usuários na elaboração do GPC. Outro

estudo que mostrou baixa qualidade dos guias foi o de Zhang e colaboradores (2013), no qual mais de 70% dos guias chineses de otorrinolaringologia publicados no período 1978-2012 mostraram qualidade metodológica com índices baixos. No Brasil, o estudo de Ronsoni e colaboradores (2015) avaliou 8 GPCs do Ministério da Saúde e mostrou que a qualidade global da diretriz, cuja avaliação poderia variar de 1 a 7, obteve média de 4,25.

Com a necessidade de se avaliar a qualidade dos GPCs, portanto, organizações internacionais surgiram com o propósito de criar métodos e ferramentas para avaliação destes documentos e sua implementação. Grupos como o Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM), Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) propõem padrões de desenvolvimento de GPCs (QASEEM et al., 2012).

Além disso, algumas ferramentas de avaliação crítica dos GPCs são recomendadas e utilizadas, como o *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE), o checklist elaborado pela OMS e o instrumento da *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / National Guideline Clearinghouse (NGC)* (RIBEIRO, 2010). O resultado é um GPC de alta qualidade, ou seja, com escopo e finalidade bem definidos, seguindo um rigor no método empregado e apresentando os resultados com clareza, aplicabilidade e independência editorial (AGREE, 2009). As recomendações extraídas devem ser viáveis para a prática clínica e também considerar os benefícios, prejuízos e custos das recomendações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Utilizando uma ferramenta como o AGREE, que avalia o rigor metodológico e transparência com que uma diretriz clínica é desenvolvida, a tomada de uma decisão clínica se torna mais embasada (AGREE, 2009). Segundo Siering e colaboradores (2013), somente dois instrumentos de avaliação, dentre os 40 selecionados no estudo, cobrem 13 dimensões de qualidade: a ferramenta DELBI (língua alemã) e o AGREE II (língua inglesa), a versão atualizada do AGREE original.

A ferramenta AGREE II, publicada em 2009, avalia 23 itens-chave de um GPC, organizados em 6 domínios, a saber: escopo e finalidade; envolvimento das partes interessadas; rigor do desenvolvimento; clareza da apresentação; aplicabilidade; e independência editorial. O estudo de Molino e colaboradores (2016) sugeriu que GPCs internacionais obtêm alta qualidade, pois ferramentas como o AGREE são utilizadas fora do país desde 2003, sendo que no Brasil somente a partir de 2009 o acesso a esse instrumento foi realizado.

Contudo, adaptar as recomendações dos GPCs a determinados contextos não é uma tarefa simples, pois mesmo com evidências de qualidade adequada, situações culturais e econômicas variam entre países e regiões (MELO *et al.*, 2015). Os padrões de atuação recomendados enfrentam realidades e indivíduos diferentes, sendo que o sucesso da implementação passa pela complexidade das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as quais exigem dos profissionais e pacientes cuidados contínuos maiores e estratégias multifatoriais de redução de riscos. A diabetes mellitus (DM) é um exemplo atual deste cenário (ADA, 2017).

A Federação Internacional de Diabetes estima que 1 a cada 11 adultos possui diabetes, totalizando 425 milhões de pessoas no mundo (IDF, 2017). No Brasil, em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com DM, sendo que este número poderá alcançar a casa dos 19,2 milhões em 2035 (SBD, 2016). A doença, na verdade, corresponde a um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta como ponto comum a hiperglicemia. Este resultado é derivado dos defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Atualmente, a classificação atual do DM baseia-se na etiologia, compreendendo 4 classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional (SBD, 2016).

Segundo Molino e colaboradores (2015), os quais avaliaram a transparência e o rigor metodológico de GPCs brasileiros que recomendam tratamento farmacológico para as principais doenças crônicas, a diabetes mellitus é a patologia sobre a qual mais se encontrou guias. Contudo, nenhum destes documentos apresentou notas maiores que 30% no item “rigor do desenvolvimento” do AGREE II e nenhum deles teve o uso recomendado pelos revisores.

Diante disto, ter o conhecimento dos melhores GPCs é determinante na utilização destes como guias no exercício cotidiano, facilitando a tomada de decisões direcionada pela medicina baseada em evidências, o elo entre a pesquisa científica e a prática clínica (LOPES, 2000). A partir de uma revisão sistemática dos guias de prática clínica para tratamento do DM2, a qual abrange 90-95% dos casos de DM (ADA, 2017), é importante discutir as informações contidas nestes documentos e descrever os padrões de publicação, método e autoria, bem como, elencar àqueles de maior qualidade metodológica.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi descrever as características dos guias de prática clínica para tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Estratégia de Busca dos Guias de Prática Clínica

O trabalho de caracterização dos GPCs para tratamento do diabetes mellitus tipo 2 foi realizado a partir de uma seleção prévia efetuada pelo grupo de pesquisa Chronide Brazil. O grupo é composto por docentes das áreas de Farmácia e Medicina e alunos do programa de graduação e de pós-graduação da Universidade de São Paulo (USP) e Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

A obtenção dos GPCs foi orientada pelo acrônimo **PIPDS** para se esclarecer os parâmetros e propósitos específicos dos documentos a serem selecionados, a saber:

- **População alvo do GPC:** Maiores de 18 anos;
- **Intervenção de interesse:** Tratamento medicamentoso;
- **Profissionais aos quais a diretriz é focada:** Multiprofissional;
- **Desfecho esperado:** Controle da doença e melhor qualidade de vida;
- **Sistema de Saúde para implementação:** Atenção primária em saúde.

Considerando-se as perguntas acima e o período de publicação entre janeiro de 2011 a dezembro de 2016, o grupo em questão realizou uma revisão sistemática às bases de dados PubMed, Embase e Cochrane, além de 12 bases de dados específicas para práticas clínicas – dentre elas, as bases dos Ministérios da Saúde do Brasil, Chile e Colômbia, a base americana *National Guideline Clearinghouse* (NGC), a base britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a rede global *Guidelines International Network* (G-I-N).

As estratégias de busca, empregando-se descritores e seus sinônimos foram as seguintes nos bancos de dados:

- a. **Na Pubmed:** "(((Guideline [Publication Type] OR Guidelines as Topic[Mesh] OR Practice Guideline [Publication Type] OR Health Planning Guidelines[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR Clinical Protocols[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR Consensus[Mesh] OR Consensus Development Conference, NIH [Publication Type] OR Consensus Development

Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR NIDDM OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Adult Onset OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset OR Diabetes Mellitus, Slow Onset OR Slow-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Stable OR Stable Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus OR Maturity Onset Diabetes Mellitus OR MODY OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus))"

- b. No **EMBASE**: ('practice guideline'/mj OR 'consensus development'/exp/mj OR 'clinical protocol'/mj AND 'diabetes mellitus'/exp AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py) AND [embase]/lim)

As outras informações do acrônimo PIPDS foram utilizadas para a elaboração dos critérios de elegibilidade. A primeira busca nas bases de dados foi realizada em maio de 2016 e atualizada em janeiro de 2017.

3.2 Seleção

Após a busca e identificação dos documentos nas bases de dados, a seleção dos GPCs considerou as perguntas de saúde descritas anteriormente, o período de publicação 2011-2016 e a aplicação dos critérios de elegibilidade.

Foram considerados GPCs àqueles que abordavam recomendações de tratamento farmacológico para DM2 na atenção primária em saúde. Foram incluídos documentos que consideravam a população acima de 18 anos, escritos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, e publicados no período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2016. Houve exclusão de documentos publicados em idiomas diferentes dos mencionados ou ainda àqueles que apresentavam recomendações específicas, como uso exclusivo hospitalar ou direcionados à determinados nichos populacionais.

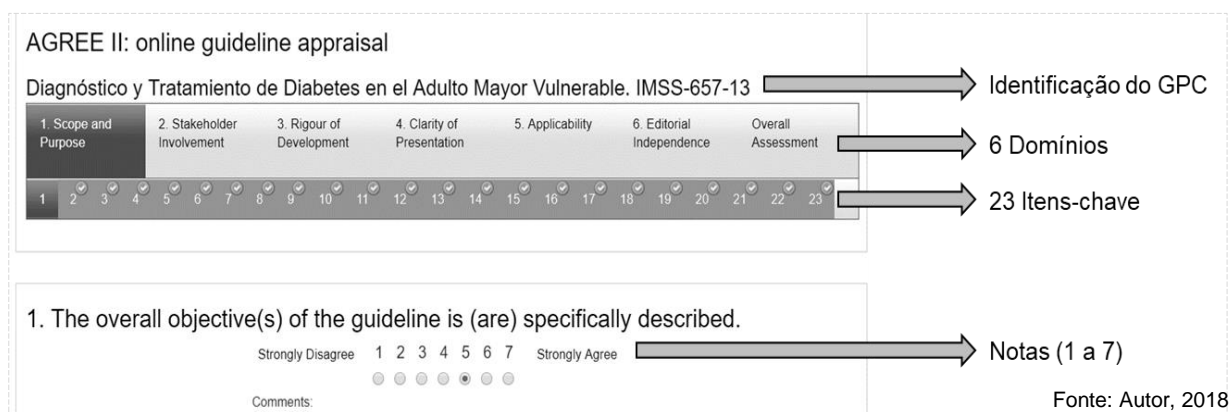
O processo de seleção dos documentos foi iniciado por meio do gerenciador de base bibliográfica gratuito Mendeley®, versão v1.17.10. Primeiramente foi realizada exclusão por duplicidade e, posteriormente, baseada na leitura do título e resumo do trabalho. Em seguida, foi feita a avaliação da versão completa dos documentos seguindo os critérios de elegibilidade. Dois avaliadores, no mínimo, realizaram as etapas mencionadas e as discrepâncias foram resolvidas por esses e, quando necessário, por um terceiro avaliador. Posteriormente, verificou-se, em

setembro de 2017, versões atualizadas dos guias incluídos ao escopo deste trabalho que foram publicadas até agosto de 2017.

3.3 Aplicação do instrumento AGREE II

A seleção descrita resultou em um banco de GPCs que passou pela avaliação do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).

Figura 1. Plataforma online do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).



Cada GPC foi avaliado na plataforma online do instrumento (figura 1) considerando os 23 itens-chave, distribuídos nos 6 domínios:

- Domínio 1 - Escopo e finalidade (3 itens): as perguntas deste domínio avaliaram o objetivo geral do guia, o grupo-alvo e as questões em saúde a serem abordadas;
- Domínio 2 - Envolvimento das partes interessadas (3 itens): as perguntas deste domínio avaliaram a extensão do guia e como o documento é percebido pelos usuários;
- Domínio 3 - Rigor do desenvolvimento (8 itens): as questões deste domínio avaliaram como foi realizada a seleção das evidências, os critérios de inclusão, as limitações e a formulação das recomendações;
- Domínio 4 - Clareza da apresentação (3 itens): neste domínio se avaliou a qualidade do *design* e expressão linguística do guia;
- Domínio 5 - Aplicabilidade (4 itens): as questões deste domínio avaliaram os fatores facilitadores e barreiras para a implementação das recomendações, as estratégias para melhorar a aplicação e os possíveis recursos alocados;

- Domínio 6 - Independência editorial (2 itens): neste domínio avaliou-se os possíveis conflitos de interesse no grupo de trabalho que elaborou o guia e até mesmo se a autonomia das recomendações é descrita.

Para cada uma das 23 perguntas se atribuiu uma nota entre 1 e 7, sendo “1” indicativo de uma avaliação muito fraca do conceito avaliado e “7” indicativo de atendimento a todos os critérios e considerações.

Esta análise também contou com, ao menos, dois avaliadores independentes, previamente treinados, os quais registraram as notas na própria plataforma online do AGREE II. As discrepâncias entre as notas (2 ou mais pontos) foram discutidas entre os avaliadores e, quando necessário, houve a participação de um terceiro avaliador.

Todos os avaliadores foram treinados por meio da plataforma *AgreeTrust*, a qual disponibiliza o manual do instrumento AGREE II traduzido para o português, inclusive. Os pós-graduandos do grupo de pesquisa Chronide Brazil ministraram os treinamentos de aplicação da ferramenta, utilizando a plataforma online, e realizaram um treinamento final de aplicação do instrumento com GPCs previamente analisados e comentados pelo grupo.

O índice de qualidade metodológica de cada GPC foi calculado considerando as notas no domínio 3, “rigor do desenvolvimento”. Para tanto, se realizou o seguinte cálculo: somou-se as notas das 8 perguntas deste domínio e, em seguida, o resultado foi comparado à pontuação máxima possível, chegando-se a uma porcentagem. Apesar do AGREE II não fornecer limites ou notas de corte para diretrizes aceitáveis ou inaceitáveis, este trabalho considerou GPCs de alta qualidade àqueles que obtiveram notas superiores a 60% no domínio em questão.

3.4 Extração dos dados e caracterização

Após a busca, seleção e avaliação pelo AGREE II a caracterização destes guias se iniciou pela extração de dados, coletados por dois avaliadores de forma independente, conforme os parâmetros descritos no quadro 1.

Os dados foram transcritos para um banco Excel®, seguindo a premissa de avaliação por dois integrantes. Com os dados extraídos foi realizada a análise descritiva dos estudos.

Quadro 1. Parâmetros para extração de dados dos guias de prática clínica.

Características gerais do guia de prática clínica
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ano de publicação; ○ Continente de origem; ○ Usuário alvo; ○ Versão do GPC (1ª elaboração ou versão atualizada/adaptada); ○ Tipo de instituição/organização responsável pela elaboração: <ul style="list-style-type: none"> a) Sociedade profissional: guia em nome de classes profissionais, instituições privadas, planos de saúde etc. b) Governo: guias em nome de qualquer instância governamental. c) Universidade: guias em nome de universidade ou de hospital universitário. d) Independentes: autores/pesquisadores que publicaram em formato artigo.
Características metodológicas do guia de prática clínica
<ul style="list-style-type: none"> ○ Método para formulação das recomendações (consenso formal ou consenso sem detalhes do processo); ○ Sistema de classificação de evidências (GRADE - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> - ou outros métodos de classificação); ○ Período proposto de atualização do documento; ○ Financiamento (relato de recursos financeiros no desenvolvimento do guia); ○ Pontuação no domínio 3 da ferramenta AGREE II.

3.5 Aspectos éticos

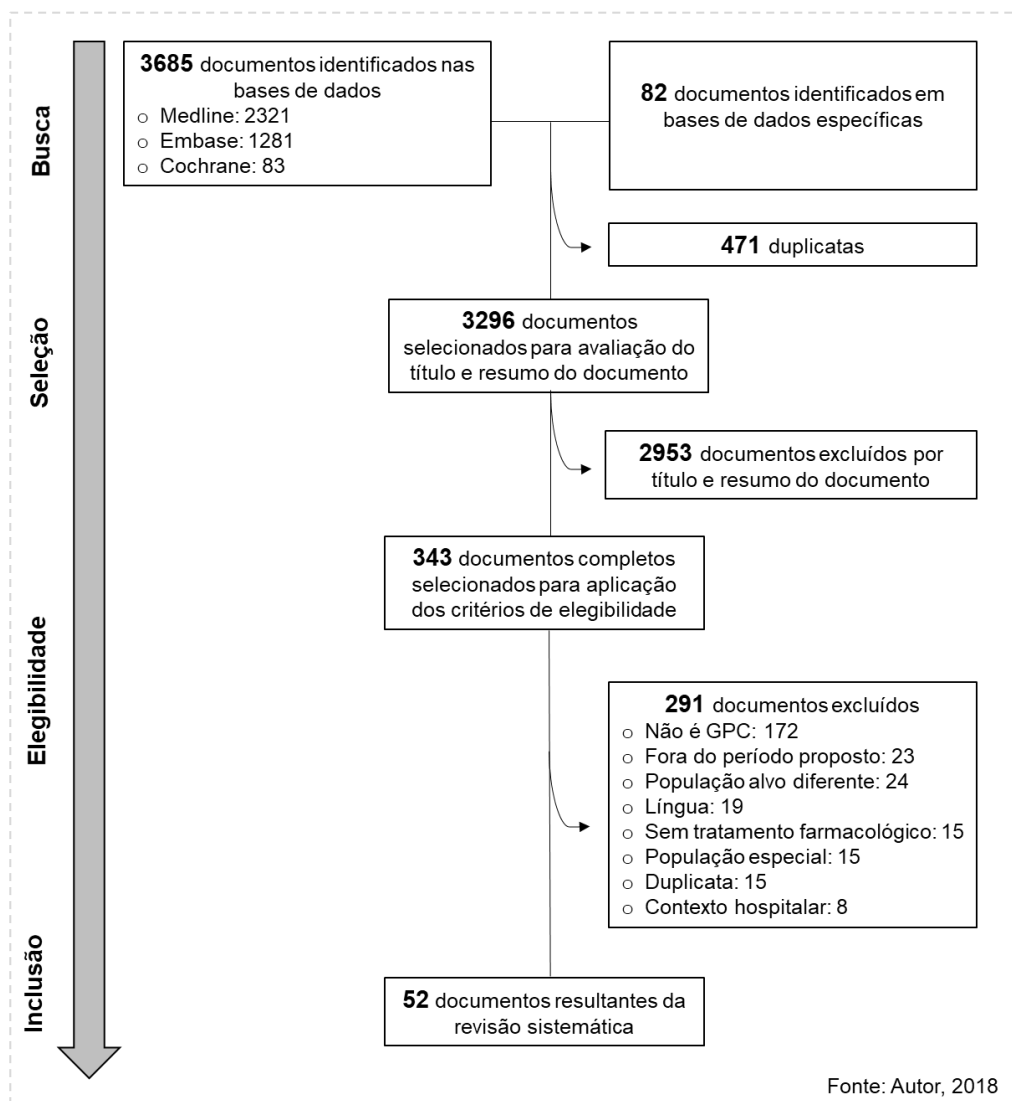
Não houve a necessidade da submissão do presente trabalho à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP por se tratar de trabalho de revisão de literatura.

4. RESULTADOS

4.1 Revisão Sistemática

A revisão sistemática localizou 3.685 documentos nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane e 82 documentos nas bases de dados específicas. Excluindo-se as duplicatas, de um total de 3.296 documentos encontrados, foram selecionados e incluídos 52 estudos ao escopo deste trabalho, conforme os critérios de elegibilidade (figura 2). Estes 52 GPCs, que correspondem a apenas 1,6% do total de documentos encontrados, passaram pela avaliação da ferramenta AGREE II e tiveram os dados extraídos conforme mencionado na sessão 3.3 e 3.4 deste trabalho, respectivamente.

Figura 2. Fluxograma da estratégia de busca, seleção e inclusão dos guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 realizada no período de maio/2016 a setembro/2017.



4.2 Características gerais dos Guias de Prática Clínica

A caracterização dos 52 GPCs se iniciou pela extração de dados gerais referentes ao ano de publicação, continente de origem, tipo de instituição/organização responsável pela elaboração do guia e usuário alvo, a fim de se buscar as características comuns, discrepantes e os padrões de publicação e autoria.

A figura 3 mostra a quantidade de GPCs para DM2 publicados a cada ano e não evidencia um padrão temporal, ao contrário da figura 4, que aponta um padrão de autoria destacando a soberania do continente norte-americano – 38% das publicações (20/52).

Figura 3. Identificação do ano de publicação dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.

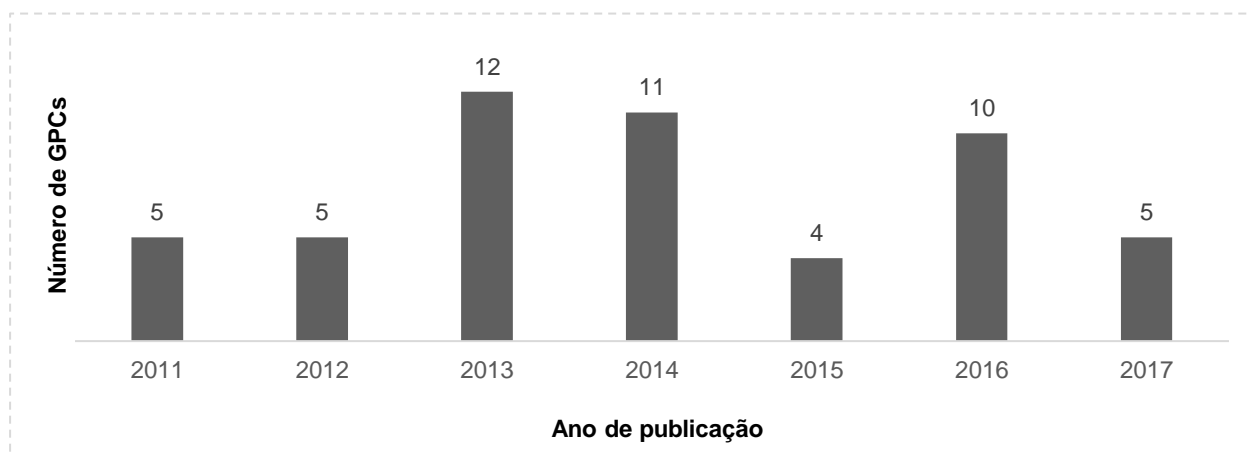
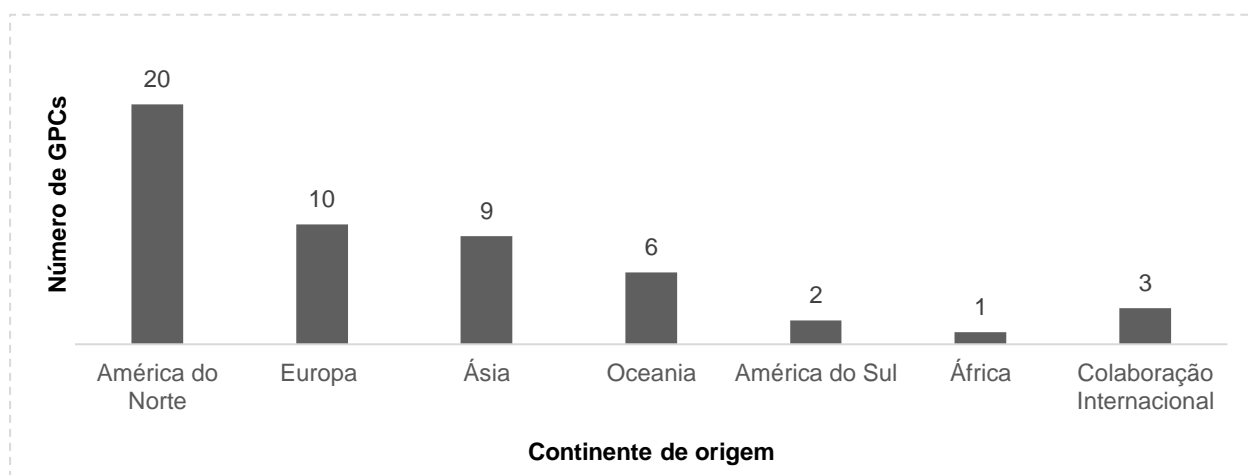


Figura 4. Identificação do continente de origem dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



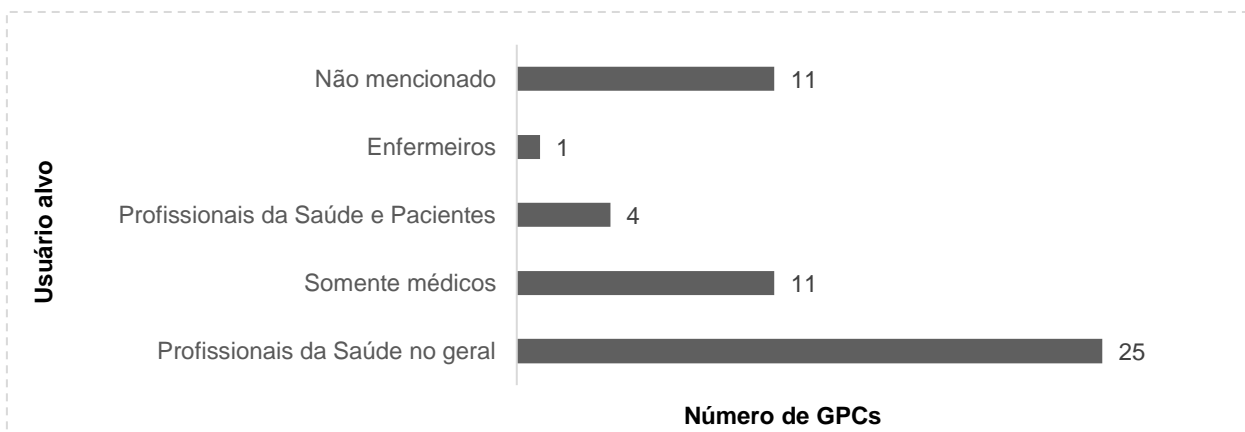
Ainda com relação ao padrão de autoria, foram extraídos os dados referentes ao tipo de instituição ou organização responsável pela elaboração e publicação destes GPCs para DM2 (figura 5). O destaque foi o desempenho das sociedades profissionais, responsáveis por exatos 50% das publicações, ao passo que as universidades contribuem com apenas 6% (3/52). Não se indentificou nos guias a parceria entre estes dois tipos de instituição.

Figura 5. Identificação do tipo de instituição/organização responsável pela publicação dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



Por fim, a análise das características gerais também levantou quais foram os usuários alvo dos guias (figura 6), mostrando que 50% (25/52) aproximadamente das publicações tem foco nos profissionais de saúde no geral e 21% (11/52) focam exclusivamente na figura do médico como sujeito interventor.

Figura 6. Identificação dos usuários alvo dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.

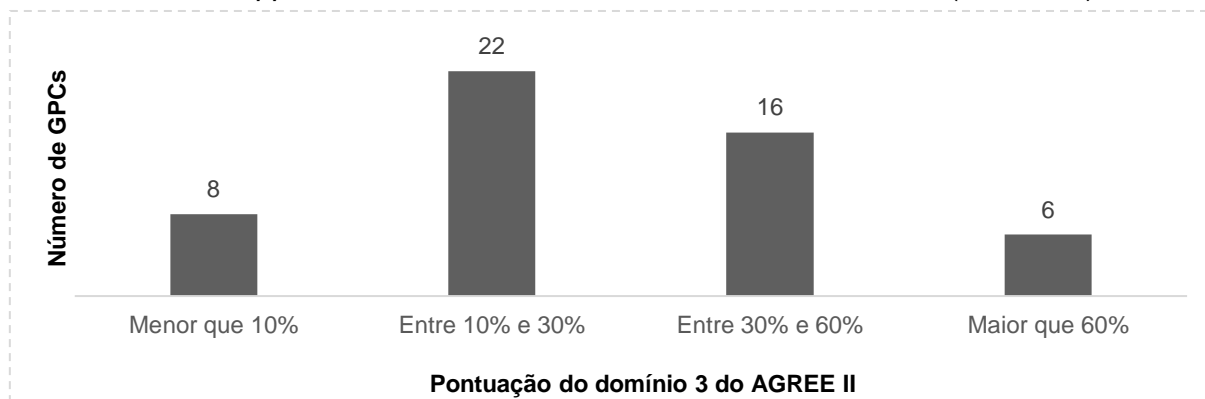


4.3 Características metodológicas dos Guias de Prática Clínica

Como o domínio 3 da ferramenta AGREE II avalia o **rigor do desenvolvimento** do guia, a performance neste domínio é um parâmetro de avaliação global da qualidade metodológica, sendo que este trabalho considerou GPCs de qualidade alta àqueles que obtiveram notas superiores a 60% neste domínio. Entretanto, os

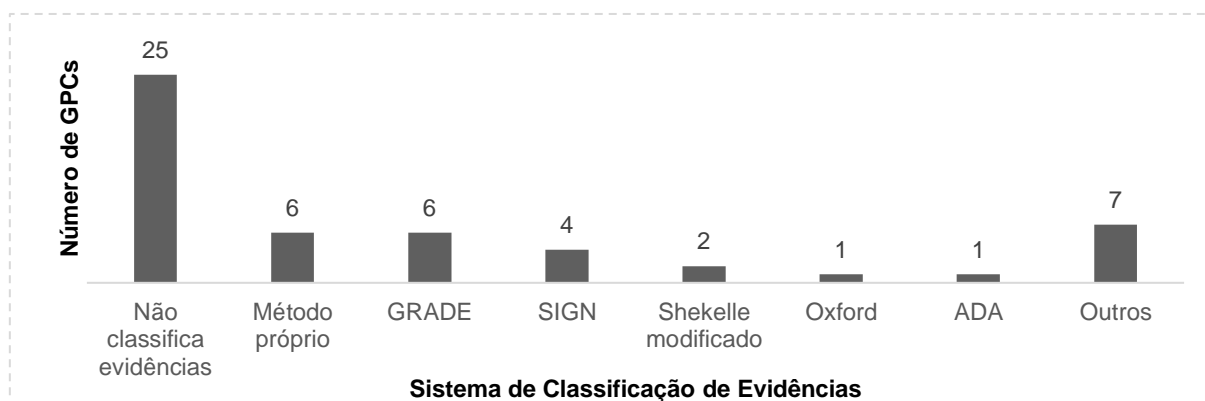
resultados mostraram que 88% (46/52) dos guias tem pontuação menor que esta e apenas 12% (6/52) atingiram essa nota de corte (Figura 7).

Figura 7. Pontuação dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 no domínio 3 do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).



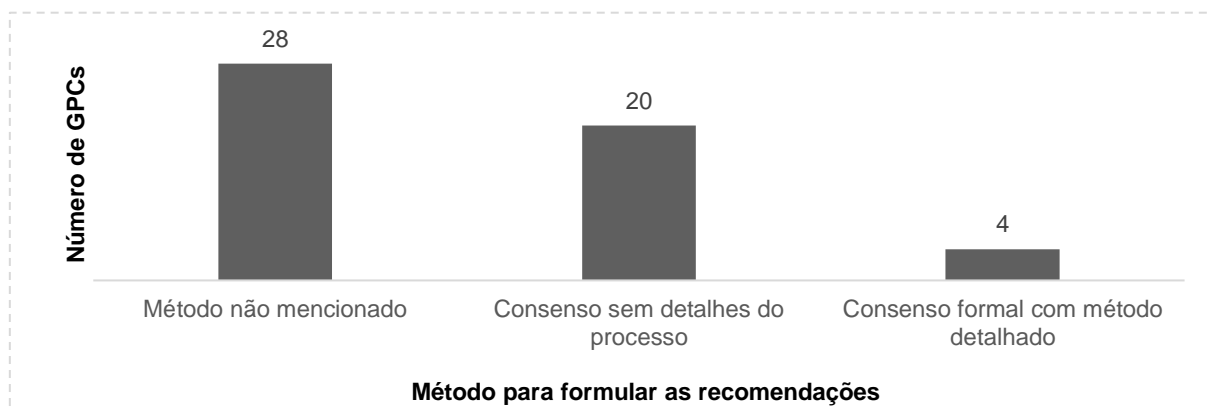
Dentro deste tema, a figura 8 mostra que 48% (25/52) dos guias não utilizaram um sistema de classificação de evidências, ou seja, não mencionaram como avaliaram a qualidade dos estudos primários que sustentaram as recomendações finais.

Figura 8. Identificação do sistema de classificação de evidências dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



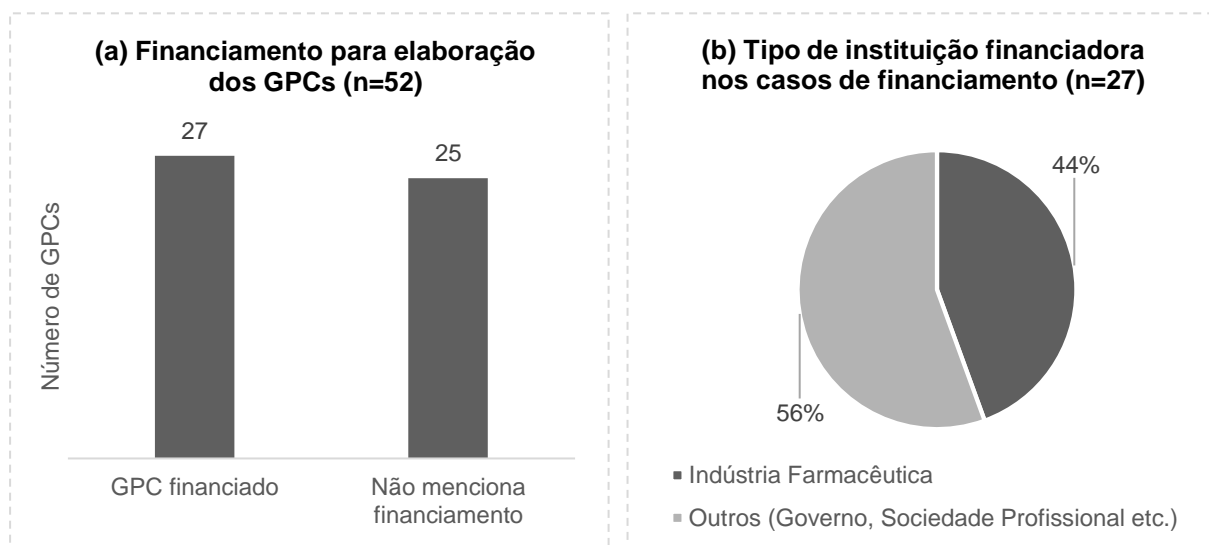
A figura 9, por sua vez, apresenta a avaliação de como os grupos de pesquisa formularam essas recomendações e mostra que 54% (28/52) dos guias não mencionaram o método escolhido. Entre aqueles que mencionaram que a escolha foi o consenso entre os elaboradores, apenas 4 estudos detalharam como foi esse processo.

Figura 9. Identificação do método de formulação das recomendações finais dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



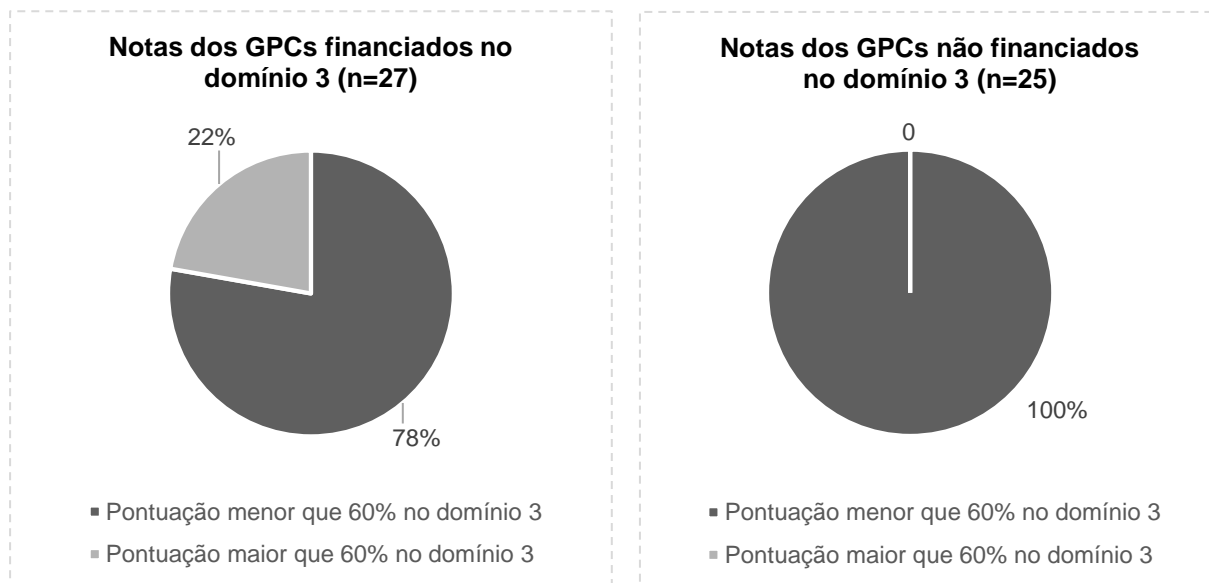
O financiamento do estudo também foi uma variável analisada por este trabalho (figura 10), bem como o seu potencial reflexo na qualidade metodológica dos guias (figura 11). Mais da metade dos documentos (27/52) relataram o financiamento na elaboração do guia, sendo 44% a participação da indústria farmacêutica.

Figura 10. (a) Identificação de financiamento para elaboração dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2; **(b)** Tipo de instituição financiadora nos casos de financiamento.



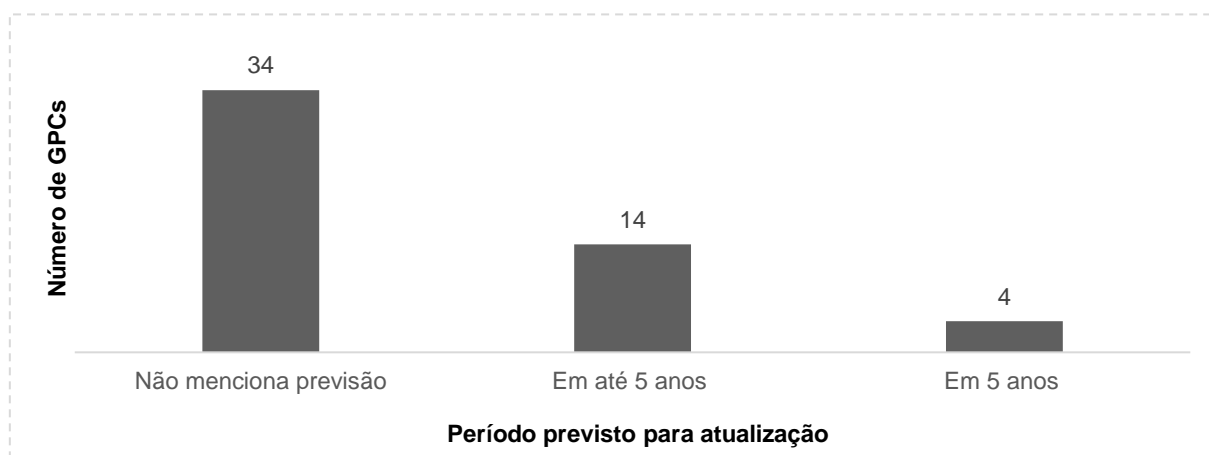
Dentre os 27 guias financiados, 22% deles (6/27) apresentaram alta qualidade metodológica, ou seja, notas acima de 60% no domínio 3 do AGREE II. Contudo, dentre os GPCs que não receberam financiamento, nenhum atingiu a nota de corte de 60% neste mesmo domínio.

Figura 11. (a) Proporção de guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 que receberam financiamento e suas notas no domínio 3 do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II). **(b)** Proporção de guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 que não receberam financiamento e suas notas no domínio 3 do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).



A figura 12 mostra o período proposto pelos GPCs para a publicação de novas versões, evidenciando que 65% (34/52) dos trabalhos não mencionaram uma previsão de atualização.

Figura 12. Identificação da proposta de atualização da versão atual dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



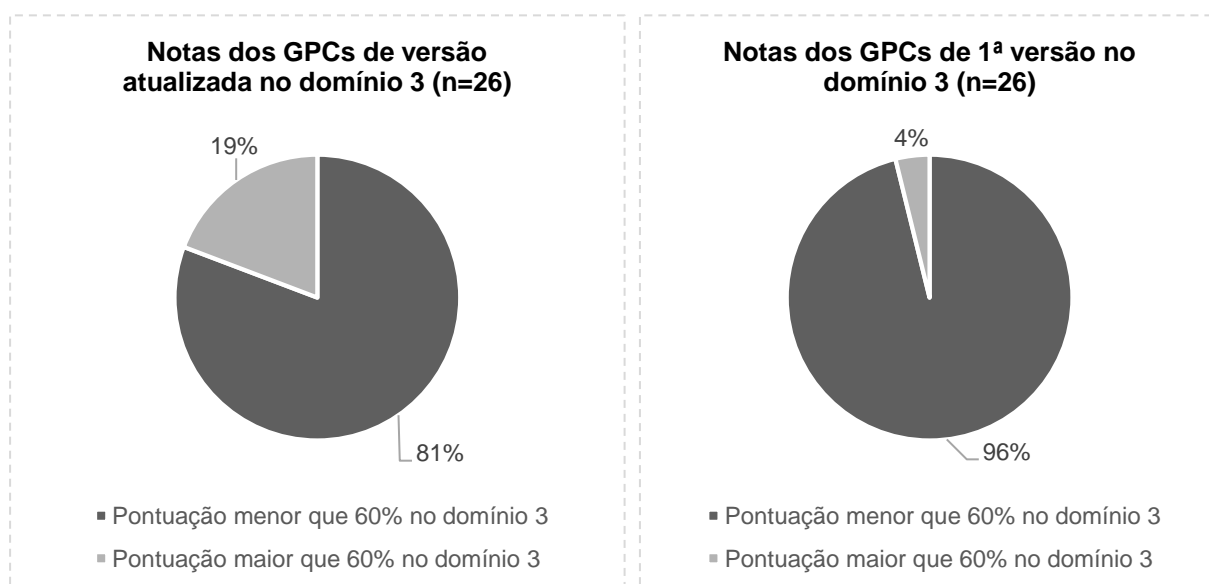
Ainda buscou-se identificar as versões dos documentos, ou seja, se eram estudos elaborados pela primeira vez ou se eram versões atualizadas ou adaptadas de documentos já publicados (figura 13). O resultado desta avaliação não mostrou nenhuma tendência – 50% para os dois lados.

Figura 13. Identificação da versão dos 52 guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2.



No entanto, 19% (5/26) das versões atualizadas/adaptadas obtiveram notas superiores à 60% no rigor metodológico, ao passo que apenas 4% (1/26) dos documentos de 1ª versão obtiveram essa nota (figura 14).

Figura 14. (a) Proporção de guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 de versão atualizada e suas notas no domínio 3 do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II). **(b)** Proporção de guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2 de 1ª versão e suas notas no domínio 3 do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).



Finalmente, este trabalho listou no quadro 2 os guias de prática clínica para DM2 que obtiveram notas superiores à 60% no domínio rigor metodológico da ferramenta AGREE II.

Quadro 2. Características dos guias de prática clínica para diabetes mellitus tipo 2, obtidos por revisão sistemática no período de maio/2016 a setembro/2017, que apresentaram notas superiores à 60% no domínio 3 da ferramenta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II).

Título do GPC	Nota no domínio 3 do AGREE	Ano de publicação	País de origem	Instituição ou Organização responsável pela elaboração	Tipo da Instituição ou Organização	Método para formular as recomendações	Sistema de Classificação de Evidências	Instituição ou Organização de financiamento
Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención IMSS 718	60%	2014	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Governamental	Não mencionado	Outros	Instituto Mexicano del Seguro Social
Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes en el Adulto Mayor Vulnerable IMSS-657-13	61%	2013	México	Instituto Mexicano del Seguro Social	Governamental	Não mencionado	Outros	Instituto Mexicano del Seguro Social
Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada (CHENG <i>et al.</i> , 2013)	64%	2016	Canadá	Canadian Diabetes Association	Sociedade profissional	Consenso sem detalhes do processo	Outros	Canadian Diabetes Association e Indústria Farmacêutica
Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults (REDMON <i>et al.</i> , 2014)	76%	2012	Estados Unidos	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	Sociedade profissional	Consenso formal (método do consenso detalhado)	GRADE	ICSI
Type 2 diabetes in adults: management (LONGSON <i>et al.</i> , 2015)	83%	2017	Reino Unido	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Sociedade profissional	Consenso sem detalhes do processo	GRADE	Department of Health
Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años (ASCHNER <i>et al.</i> , 2016)	92%	2016	Colômbia	Pontificia Universidad Javeriana, Universidad Nacional de Colombia e Universidad de Antioquia	Universidade	Consenso formal (método do consenso detalhado)	GRADE	Ministerio de Salud y Protección Social e Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

5. DISCUSSÃO

O primeiro resultado da revisão sistemática executada por este trabalho foi a enorme quantidade de documentos sobre DM existente nas bases de dados. Isto destaca novamente a importância de revisões sistemáticas como esta, que avaliam, sintetizam e melhoram o acesso à quantidade imensa de informações existente.

Apenas 1,6% (52/3.296) de todos os estudos filtrados eram GPCs para DM2 que seguiam os critérios de elegibilidade propostos. Contudo, este foi um grande resultado a ser avaliado pelo instrumento AGREE II, uma vez que estudos semelhantes de qualidade metodológica de GPCs para DM2 avaliaram uma quantidade menor de documentos (GREUTER *et al.*, 2012; HOLMER *et al.*, 2013; ZERAATKAR *et al.*, 2016; ANWER *et al.*, 2017). Além disso, esta revisão contou com pelo menos dois revisores independentes em todas as fases do processo e uma busca manual nas bases de dados, passos que vão ao encontro das indicações do ADAPTE – colaboração internacional de pesquisadores, desenvolvedores e implementadores de diretrizes clínicas – o qual descreve estas tarefas como essenciais para o aproveitamento de diretrizes existentes e sua adaptação em outros contextos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Ao longo destes 6 anos passados não se identificou um marco temporal que destacou maiores publicações sobre o assunto, porém ficou evidente que o continente norte-americano foi soberano em número de publicações. Este destaque é um resultado da forte atuação conjunta das diferentes sociedades profissionais americanas e canadenses (sociedade geriátrica, de endocrinologistas, de diabetes etc.), do governo mexicano e de autores independentes. Assim, estes grupos somaram forças e despontaram com 40% das publicações, evidenciando a responsabilidade de atuação de diferentes organizações e esferas do poder. Porém, não se pode deixar de mencionar que a Europa, Oceania e a América do Sul produziram conteúdos que figuraram entre os de maior qualidade metodológica. Os destaques foram os países latino-americanos, Colômbia e México, que desenvolveram metade dos GPCs de alta qualidade avaliados nesta revisão, oriundos de uma organização governamental mexicana e uma universidade colombiana.

Continuando a discussão do padrão de autoria, o alto desempenho das sociedades profissionais nas publicações de diretrizes, 50% no geral, pode ser explicado

pela variedade de especialidades médicas existentes e de organizações consagradas como o *National Guideline Clearinghouse* (NGC) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que foram fundadas há mais de 20 anos e que têm como missão prover orientação, informação, acesso, implementação e uso dos guias de prática clínica.

Outro ponto que também chama a atenção é a baixa representatividade das universidades (6%), as quais foram representadas por duas universidades da Oceania e uma da Colômbia. Esta porcentagem baixa de publicação pode estar atrelada ao pouco investimento externo dado a estas instituições, a falta de pesquisadores da área trabalhando em conjunto com outras organizações, e também ao fato de muitos autores publicarem de forma independente. A parceria entre organizações privadas/públicas e universidades, com a adoção do AGREE II, poderia acarretar em uma melhoria da qualidade dos GPCs (MOLINO *et al.*, 2016), bem como a produção de mais guias de prática clínica em períodos menores de tempo (RAYESS & WIERCIOCH, 2014).

Um ponto de surpresa acerca das características gerais foi o foco das publicações nos profissionais da saúde no geral, aproximadamente 50% dos guias, contra os 21% de guias focados exclusivamente na figura do médico como sujeito interventor. A interdisciplinaridade no cuidado com o paciente e na elaboração dos próprios guias melhoram a adesão às recomendações finais (FRETHEIM *et al.*, 2006). Importante destacar também que apenas 4 dos 52 GPCs direcionam suas recomendações diretamente aos pacientes leitores, uma situação que poderia se repetir nos outros documentos, já que os portadores da doença também são usuários responsáveis pelo sucesso do tratamento.

Estudos já apontaram que as perspectivas dos pacientes na elaboração dos guias não são levadas normalmente em consideração (ALONSO-COELHO *et al.*, 2010; KNAI *et al.*, 2012), porém há uma necessidade que isso ocorra, pois os pacientes se encarregam do cuidado da doença na vida diária e sofrem todas as consequências do tratamento, assim, o empoderamento destes indivíduos requer que as instituições de saúde remodelem suas práticas de assistência (LOPES, 2015), o que inclui o desenvolvimento das diretrizes clínicas.

A avaliação das características metodológicas dos guias teve como ponto central a performance no domínio 3 da ferramenta AGREE II que avalia justamente o rigor do

desenvolvimento dos trabalhos. Considerou-se alta qualidade metodológica notas superiores a 60% neste domínio, o qual foi priorizado por avaliar como as evidências foram sintetizadas, como as recomendações foram formuladas e quando o GPC seria atualizado. Sendo assim, após a avaliação global da qualidade, as características secundárias foram identificadas: método de desenvolvimento, sistema de classificação de evidências, período proposto de atualização e financiamento.

A qualidade global dos 52 GPCs foi baixa e os resultados mostraram que 88% (46/52) dos guias tem pontuação menor que 60% no domínio 3, abaixo da nota de corte estabelecida. Outros estudos também mostraram que a maior parte dos guias para DM analisados não atinge essa nota de corte: 62,5% (15/24) dos guias no estudo de Holmer e colaboradores (2013) e 87,5% (7/8) no estudo de Greuter e colaboradores (2012).

Este é um resultado preocupante, pois diretrizes de má qualidade metodológica podem levar a condutas clínicas frágeis e, ainda, levam os profissionais de saúde a considerarem as intervenções ineficazes, dispendiosas ou prejudiciais (WONG *et al.*, 2017). Consequentemente, a adoção das recomendações finais pelas esferas governamentais e privadas pode ser reduzida.

Os motivos para esse baixo desempenho serão identificados a seguir, porém é de se esperar que são reflexos da falta de sistemas para graduar os estudos primários, a falta de método para se formular as recomendações e o não estabelecimento de propostas de atualização da versão atual do documento. Estudos já mostraram deficiências nas revisões sistemáticas das evidências dos GPCs para DM, mostrando que, mesmo quando executadas, variavam em qualidade (HOLMER *et al.*, 2013; WIDYAHENING *et al.*, 2016).

Um sistema de classificação de evidências tem como proposta avaliar a qualidade da evidência, informando a confiança no estudo primário apresentado, e graduar a força da recomendação com o objetivo de se informar a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Com esta definição, seria óbvia a presença destes sistemas, porém 48% dos guias analisados não mencionam sua utilização, o que pode deixar o usuário inseguro quanto à adesão a uma recomendação final, pois não se menciona o quão disseminada esta é. A outra metade

dos estudos utiliza diferentes sistemas entre si, não evidenciando um padrão de ferramenta.

Continuando, 54% dos guias não mencionam o método escolhido para a formulação das recomendações, o que diretamente impacta na qualidade global. O consenso entre os autores é um dos métodos mais utilizados, contudo, poucos estudos detalham como foi esse processo, como por exemplo o número de grupos de profissionais, a atribuição de notas e comentários, rodadas de discussão, tempo total etc. Novamente, não mencionar como as recomendações finais são elaboradas impede que o usuário saiba o grau de disseminação do conteúdo e não esclarece a independência editorial.

Com relação ao financiamento do estudo, percebe-se que a indústria farmacêutica é o maior investidor, pois provavelmente tem o interesse de fomentar a discussão acerca da doença, das novas propostas de tratamento e das classes terapêuticas. Estes investimentos, por suposição, permitiriam a elaboração de estudos mais complexos e melhor desenvolvidos, porém esse não foi o cenário encontrado: 78% dos GPCs financiados não atingiram 60% no domínio 3. Este resultado abre a discussão sobre como os investimentos externos podem contribuir para a construção de melhores documentos, como, por exemplo, a utilização das ferramentas mencionadas anteriormente e a participação de profissionais especialistas no desenvolvimento de GPCs. A independência editorial é um ponto que deve ser melhor descrito nos guias, já que impacta negativamente o rigor do desenvolvimento quando mal detalhada (GREUTER *et al.*, 2012; STONE *et al.*, 2010).

A maior parte dos guias, 65% (34/52), não mencionaram uma previsão de atualização do documento, ou seja, não se tem como saber a intenção manter o GPC atualizado frente ao enorme volume de informações sobre a doença. Entretanto, intuitivamente, esperava-se que os guias oriundos de uma atualização da versão anterior viriam acompanhados de um aumento do rigor do desenvolvimento, uma vez que com o passar dos anos ferramentas como o AGREE II e GRADE (sistema de classificação de evidências) são cada vez mais utilizadas. Esta suposição foi em partes confirmada, pois apenas 4% dos guias de 1ª versão obtiveram alta qualidade, no entanto, o número de

versões atualizadas/adaptadas de alta qualidade é ainda pequeno, sugerindo que este parâmetro ainda não é uma preocupação na atualização de um GPC.

É notável que desde os anos 90 diversos países iniciaram o estabelecimento de programas de desenvolvimento de GPCs, e que hoje diversos estudos já detalham seus métodos de elaboração, diminuindo a variabilidade da qualidade geral dos guias. Concomitantemente, o manejo ideal da diabetes mellitus passa pelo grande tamanho e complexidade da base de evidências e também do tratamento da doença, necessitando cada vez mais padrões de prática clínica suportados pelos melhores GPCs. Portanto, revisões sistemáticas como esta, realizadas seguindo a premissa da qualidade metodológica, sintetizam documentos orientadores confiáveis, frente ao grande volume de informações.

Por fim, também é notável que nenhum dos guias incluídos nesta revisão foi brasileiro. Isto ressalta a conclusão do trabalho de Molino e colaboradores (2016), o qual enfatiza a necessidade urgente de se aprimorar o desenvolvimento de GPCs no Brasil: trabalho conjunto entre sociedades profissionais, governo e universidade e a adoção de instrumentos como o AGREE II.

6. CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste trabalho possibilitou a discussão crítica sobre a elaboração dos guias de prática clínica para DM2, uma das doenças crônicas sobre a qual mais se encontra publicações. Este trabalho esperava identificar os documentos, por meio da revisão sistemática, e caracterizá-los metodologicamente, utilizando o instrumento AGREE II.

Foram identificados 52 documentos publicados nos últimos 6 anos, sem um padrão de distribuição temporal. Houve predomínio de GPCs elaborados pelo continente norte-americano, por sociedades profissionais e direcionados aos profissionais da saúde no geral. Metodologicamente, a maioria dos guias não apresentou alta qualidade, o que foi explicado pela carência na utilização de sistemas para classificar as evidências e métodos de elaboração das recomendações. Assim, discutiu-se a importância de se construir um documento respaldado por fortes estudos primários, que utiliza ferramentas

e sistemas de avaliação conhecidos, e que descreve detalhadamente o processo de síntese e elaboração das condutas clínicas finais.

Todavia, foram identificados 6 documentos de alta qualidade, ou seja, que se aproximam do modelo ideal de GPC que segue um rigor no método empregado e que descreve detalhadamente seu desenvolvimento.

7. REFERÊNCIAS

AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [versão eletrônica]. Disponível em: <<http://www.agreetrust.org>>. Acesso em janeiro de 2018.

ALONSO-COELLO, P.; IRFAN, A.; SOLÀ, I.; GICH, I.; DELGADO-NOGUERA, M.; RIGAU, D.; TORT, S.; BONFILL, X.; BURGERS, J.; SCHUNEMANN, H. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. **Qual Saf Health Care**, v.19, p.1-7, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA): standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care*, **The Journal of Clinical and Applied Research and Education**, v.40, supplement 1, 2017.

ANWER, M.A.; AL-FAHED, O.B.; ARIF, S.I.; AMER, Y.S.; TITI, M.A.; AL-RUKBAN, M.O. Quality assessment of recent evidence-based clinical practice guidelines for management of type 2 diabetes mellitus in adults using the AGREE II instrument. **J Eval Clin Pract**, p.1–7, 2017.

BANCOS, I.; CHENG, T.; PROKOP, L.J.; MONTORI, V.M.; MURAD, M.H. Endocrine clinical practice guidelines in North America. A systematic assessment of quality. **J Clin Epidemiol**, v.65, n.5, p.520-5, 2012.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) 2015-2016. A.C. Farmacêutica, São Paulo, 2016. Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em janeiro de 2018.

FRETHEIM, A.; SCHÜNEMANN, H.J.; OXMAN, A.D. Improving the use of research evidence in guideline development: 3. Group composition and consultation process. **Health Res Policy Syst**, v.4, p.15, 2006.

GREUTER, M.J.; van EMMERIK, N.M.; WOUTERS, M.G.; van TULDER, M.W. Quality of guidelines on the management of diabetes in pregnancy: a systematic review. **BMC Pregnancy Childbirth**, v.12, p.58, 2012.

HOLMER, H.K.; OGDEN, L.A.; BURDA, B.U.; NORRIS, S.L. Quality of Clinical Practice Guidelines for Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. **PLoS ONE**, v.8, n.4, e58625, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical practice guidelines: directions for a new program. In: Field MJ, Lohr KN., eds. Washington, DC: The National Academies Press, 1990, 168.

INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. In: Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. (eds). Washington, DC: The National Academies Press, 2011, 290.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Diabetes Atlas. Eighth Edition 2017. Disponível em: < <http://www.diabetesatlas.org/>>. Acesso em fevereiro de 2018.

KNAI, C.; BRUSAMENTO, S.; LEGIDO-QUIGLEY, H.; SALIBA, V.; PANTELI, D.; TURK E. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. **Health Policy (New York)**,v.107, p.157-67, 2012.

KREDO, T.; BERNHARDSSON, S.; MACHINGAIDZE, S.; YOUNG, T.; LOUW, Q.; OCHODO, E.; GRIMMER, K. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. **International Journal for Quality in Health Care**, v.28, n.1, p.122–128, 2016.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Rev Ass Med Brasil**, v.46, n.3, p.285-288, 2000.

LOPES, A. A. F. Cuidado e Empoderamento: a construção do sujeito responsável por sua saúde na experiência do diabetes. **Saúde e Sociedade**, v.24, n.2, p.486-500, 2015.

LU, Y.; JONES, D. J.; SHARARA, N.; KALTENBACH, T.; LAINE, L.; MCQUAID, K., SOETIKNO, R.; SUBRAMANIAN, V.; BARKUN, A. Transparency ethics in practice: Revisiting financial conflicts of interest disclosure forms in clinical practice guidelines. **PLoS ONE**, v.12, n.8, e0182856, 2017.

MELO, S.M; OLIVEIRA, R.A; PESAVENTO, T.; SILVA, L.B.; BUENO, L.G.; CRUZ, C.O.; TAVARES, M.C.; MANSUE, A.; PORT, A.C.; FREIRE, P.C.; RIERA, R. ADAPTE: uma ferramenta para adaptação de diretrizes na área da saúde. Revisão e avaliação crítica da literatura. **Diagn.Tratamento**, v.20, n.4, p.149-56, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Brasília, 2014. Disponível em: < http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_adaptacao_diretriz_es_clinicas.pdf>. Acesso em março de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Ministério da Saúde - Portal da Saúde, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em janeiro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em março de 2018.

MOLINO, C.G.R.; ROMANO-LIEBER, N.S.; RIBEIRO, E.; DE MELO, D.O. Non-Communicable Disease Clinical Practice Guidelines in Brazil: A Systematic Assessment of Methodological Quality and Transparency. **PLoS ONE**, v.11, n.11, e0166367, 2016.

OLLENSCHLAGER, G.; MARSHALL, C.; QURESHI, S.; ROSENBRAND, K.; BURGERS, J.; MAKELA, M.; SLUTSKY, J. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). **Qual Saf Health Care**, v.13, p 455- 460, 2004.

QASEEM, A.; FORLAND, F.; MACBETH, F.; OLLENSCHLAGER, G.; PHILLIPS, S.; VAN DER WEES, P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. **Ann Intern Med**, v.156, n.t, p. 525-31, 2012.

RAYESS, A.L.; WIERCIOCH, W. A new approach to CPG adaptation in Saudi Arabia: Adaptation of practice guidelines to a country-specific context using the GRADE/DECIDE evidence to decision framework. GIN Conference. Melbourne; 2014.

RIBEIRO, R.C. Guias de Prática Clínica: como avaliar a qualidade. **Rev Soc Bras Clin Med**, v.8, p.350-5, 2010.

RONSONI, M. R.; PEREIRA, C. C. A.; STEIN, A. T.; OSANAI, M. R.; MACHADO, C. J. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. **Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro**, v.31, n.6, p.1157-1162, 2015.

SIERING, U.; EIKERMANN, M.; HAUSNER, E.; HOFFMANN-EßER, W., NEUGEBAUER, E.A. Appraisal Tools for Clinical Practice Guidelines: A Systematic Review. **PLoS ONE**, v.8, n.12, e82915, 2013.

STONE, M.A.; WILKINSON, J.C.; CHARPENTIER, G.; CLOCHARD, N.; GRASSI, G. Evaluation and comparison of guidelines for the management of people with type 2 diabetes from eight European countries. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 87, p.252-260, 2010.

TREWEEK, S.; OXMAN, A. D.; ALDERSON, P.; BOSSUYT, P. M.; BRANDT, L.; BROŽEK, J. et al. Developing and evaluating communication strategies to support informed decisions and practice based on evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. **Implementation Science**, v.8, p.1-12, 2013.

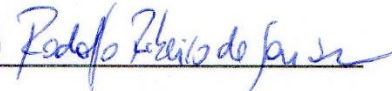
WIDYAHENING, I.S.; WANGGE, G.; GRAAF, Y.; HEIJDEN, G. Adapting clinical guidelines in low-resources countries: a study on the guideline on the management and prevention of type 2 diabetes mellitus in Indonesia. **J Eval Clin Pract**, v. 23, p.121-127, 2016.

WONG, J.J.; COTE, P.; SUTTON, D.A.; RANDHAWA, K.; YU, H.; VARATHARAJAN, S.; GOLDGRUB, R.; NORDIN, M.; GROSS, D.P.; SHEARER, H.M.; CARROLL, L.J.; STERN, P.J.; AMEIS, A.; SOUTHERST, D.; MIOR, S.; STUPAR, M.; VARATHARAJAN, T.; TAYLOR-VAISE, A. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. **Eur J Pain**, v.21, p201-216, 2017.


WOOLF, S.H.; GROL, R.; HUTCHINSON, A.; ECCLES, M.; GRIMSHAW, J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. **BMJ**, v.318, p.527-30, 1999.

ZERAATKAR, D.; NAHARI, A.; WANG, P.; KEARSLEY, E.; FALZONE, N.; XU, M.; BANFIELD, L.; THABANE, L.; SAMAAN, M.C. Appraisal of clinical practice guidelines for management of paediatric type 2 diabetes mellitus using the AGREE II instrument: a systematic review protocol. **Systematic Reviews**, v. 5, p.111, 2016.

ZHANG, Z.; LIU, X.; XU, B.; WANG, S.; LI, L.; KANG, Y.; GUO, Y. Analysis of Quality of Clinical Practice Guidelines for Otorhinolaryngology in China. **PLoS ONE**, v.8, n.1, e53566, 2013.

25/04/18 

Data e assinatura do aluno

 25/04/18

Data e assinatura da orientadora