Renato Spindel

**Meta-Análise: Avaliação da Eficácia de Intervenções
Medicamentosas para Controle de Lipídios Plasmáticos na
Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Diabetes Tipo 2**

Tese apresentada à Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo para obtenção de
Título de Doutor em Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Orientadora: Professora Associada
Maria Stella Ferreira Levy

São Paulo
2003

Apresentação

A definição do objeto deste estudo foi decorrente de um processo de desenvolvimento pessoal, permeado de questões de ordem técnica, que sempre acompanham o aperfeiçoamento profissional. A preocupação com aspectos práticos relacionados com o sistema de saúde é uma característica presente em todo esse desenvolvimento profissional. A convergência de interesses de caráter pessoal, formação profissional e condições circunstanciais, proporcionaram o ambiente propício para o desenvolvimento dessa pesquisa. A consolidação do tema proposto ocorreu como desenlace natural de uma linha de trabalho e a incorporação de novos conhecimentos e metodologias. A natureza desse estudo constituiu não somente um exercício metodológico, como também, basicamente, a coerência e continuidade de uma proposta de trabalho.

A avaliação das intervenções médico-preventivas é uma necessidade crescente na área de saúde. A implementação de um programa de saúde pressupõe a avaliação da eficácia dos meios utilizados e de sua própria efetividade. O processo avaliativo é responsável pelo retorno das informações disponíveis, aos profissionais e população envolvidos em um determinado programa de saúde, de maneira a propiciar o adequado desenvolvimento e continuidade do mesmo. A ausência destas avaliações acarreta um risco de comprometer todo um programa de saúde e a dinâmica do próprio sistema de saúde.

Nesta perspectiva, particularmente, a avaliação da eficácia de medicamentos utilizados na prevenção de doenças é fundamental. O crescente desenvolvimento das doenças crônico-degenerativas, tais como o diabetes, e suas complicações, impuseram um elevado ônus à sociedade. Assegurar a prevenção, a nível primário e secundário, com medicamentos eficazes e intervenções efetivas, é essencial ao processo de combate dessas doenças. Dessa

maneira, ao propormos realizar uma meta-análise, das avaliações da eficácia das intervenções medicamentosas para o controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2, a expectativa é contribuir de uma forma consistente para esse corpo de conhecimento, e para a atuação prática e efetiva da prevenção desta doença.

Estas tarefas são sempre árduas e, com certeza, não as alcançaríamos, se não pudessemos contar com ajuda e colaboração de outros. Assim sendo, gostaria de externar meus agradecimentos a todos aqueles que, de forma distinta, contribuíram para a realização deste trabalho.

À Professora Maria Stella Ferreira Levy, pela lúcida e inestimável contribuição e orientação no desenvolvimento deste trabalho, merece meu maior respeito e reconhecimento.

Ao Professor Neil Powe, pelas sugestões e suporte metodológico, que me auxiliaram nesta empreita..

Ao Professor Frederick Brancati, pelos comentários e pela ajuda que me proporcionou no direcionamento do objeto de estudo.

Ao Professor Eliseu Alves Waldman, pelo espírito de coleguismo e apoio recebido.

Ao colega Erick Messias, pela amizade e colaboração técnica.

À minha esposa, Rosângela Maria Spindel, desejo fazer um agradecimento especial, que com sua compreensão, fé e estímulo, além de proporcionar o suporte necessário, ajudou efetivamente na realização deste trabalho.

Às minhas filhas, Júlia e Marina Spindel, fonte de inspiração e motivação constantes, pelo carinho da compreensão e renovação que me oferecem.

À minha mãe, Cheywa Rojza Spindel, grande incentivadora deste trabalho, toda minha consideração, pelo exemplo, eterno estímulo e apoio em todos os momentos.

À minha irmã e meu cunhado, Telma Spindel Sverner e Eduardo Sverner, pela amizade e apoio sempre presentes.

Ao meu irmão e minha cunhada, Arnaldo Spindel e Tanya Volpe Spindel, grandes amigos, pela retaguarda e suporte que me asseguraram.

À todos os amigos e colegas que de forma direta ou indireta estiveram presentes na realização deste trabalho.

Abstract

Objective

To analyze the heterogeneity and combination of results from efficacy evaluation studies of drug interventions aimed to control plasma lipids in cardiovascular diseases prevention in type 2 diabetes.

Methods

It was accomplished a systematic literature review, using Medline and Cochrane Library data base. It was identified randomized clinical trials published from 1980 to 2003. The meta-analysis was conducted based in an established previous eligibility criteria. The analysis was based in the heterogeneity of the studies and the calculation of a summary estimate, by the random effect model.

Results

In the final analysis were included eight studies that evaluated the efficacy of the drug control of plasma lipids in the cardiovascular diseases prevention in type 2 diabetes. Among these studies, six evaluated the efficacy of HMG CoA enzyme inhibitor (statins) and two fibric acid Derivate. The summary estimate of all studies combined was $RR = 0.615$ (CI 95% 0.56 – 0.69). The subgroup analysis according the type of prevention showed a reduction of 44% in the primary prevention intervention and 36% in secondary prevention.

Conclusions

The efficacy of drug interventions aimed to control plasma lipids in cardiovascular diseases prevention in type 2 diabetes was shown based in the more recent research analysis that proposed to do this evaluation. The summary estimate of the combined studies indicated a 39% reduction of the cardiovascular events in diabetic patients treated by plasma lipids control medicines. This study reinforced the recommendation to treatment and control of this cardiovascular diseases risk factor in type 2 diabetes, particularly in primary prevention.

Resumo

Objetivo

Analisar a heterogeneidade e a combinação dos resultados de estudos sobre a eficácia de intervenções medicamentosas para controle de lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes tipo 2.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, por intermédio dos bancos de dados MEDLINE e Cochrane, onde foram identificados os ensaios clínicos randomizados, referentes ao assunto em questão, publicados entre 1980 e 2003. A meta-análise foi efetuada, incluindo os estudos selecionados, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Para tanto utilizou-se a análise de heterogeneidade dos estudos e o cálculo da estimativa sumária, com base no modelo de efeitos aleatórios.

Resultados

Na análise final foram incluídos 8 estudos que avaliavam a eficácia do controle medicamentoso dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2. Dentre estes estudos, 6 avaliaram a eficácia dos inibidores da enzima HMG CoA reductase (statins), e os dois restantes, os derivados de ácido fíbrico. A estimativa sumária dos estudos combinados foi calculada, e apresentou o RR de 0.615 (IC95% 0.56 – 0.69). A análise de subgrupo segundo o tipo de prevenção apresentou uma redução de 44% nas intervenções a nível primário de prevenção e 36% a nível secundário.

Conclusões

A eficácia das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes tipo 2 foi fundamentada, com base na análise das pesquisas realizadas nos anos mais recentes, que propuseram-se a realizar esta avaliação. A estimativa sumária destes estudos indicou uma redução aproximada de 39% dos eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tratados com medicamentos para controlar os lipídios plasmáticos. Este estudo reforça a recomendação para tratamento e controle deste fator de risco de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2, particularmente em prevenção primária.

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO	07
II.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
	1.Características gerais do diabetes	10
	2.Epidemiologia do diabetes	12
	3.Epidemiologia das complicações macrovasculares do diabetes tipo 2	16
	4.Aspectos econômicos do diabetes mellitus	19
	5.Características das intervenções preventivas na assistência à saúde em diabetes.	24
III	OBJETIVOS	28
	1.Objetivo geral	28
	2.Objetivos específicos	28
IV.	MÉTODOS	30
	1.Definição das questões	32
	2.Identificação de evidências	33
	2.1.Definição das palavras-chave e extratores (medical subject headings-MeSH descriptor data)	34
	2.2.Fontes de dados	35
	2.3.Anos de publicação	35
	2.4.Idiomas de publicação	36
	2.5.Desenho dos estudos	36
	2.6.Identificação dos estudos com dados relevantes	38
	3.Definição do critério de elegibilidade	39
	3.1.Desenho dos estudos	40
	3.2.Fontes de dados	40
	3.3.Anos de publicação	40
	3.4.Idiomas de publicação	40
	3.5.Escolha de múltiplas publicações	40
	3.6.Restrições relativas ao tamanho da amostra populacional e tempo de seguimento	41
	3.7.Similaridade de tratamentos (exposição) e/ou resultados	42
	3.8.Totalidade de informação	47
	3.9.Estimativa dos efeitos	48
	3.10.Qualidade dos estudos	49
	4.Seleção de evidências	52
	4.1.Aplicação dos critérios de elegibilidade	52
	4.2.Segundo nível de abstração de dados	52
	5.Avaliação das evidências	53
	6.Síntese de evidências	54
	7.Análise dos dados	55

7.1.	Teste de homogeneidade	58
7.2.	Exploração da heterogeneidade	58
7.3.	Estimativa sumária da magnitude do efeito	58
7.4.	Abordagem dos dados ausentes	59
7.5.	Classificação por qualidade do estudo na análise	59
7.6.	Análises de subgrupo e análises de sensibilidade	59
7.7.	Efeitos fixos e aleatórios	59
7.8.	Métodos estatísticos alternativos	59
V.	RESULTADOS	60
1.	Levantamento da literatura	60
2.	Características dos estudos	61
3.	Análise dos resultados: heterogeneidade e estimativa sumária	65
VI.	DISCUSSÃO	77
VII.	CONCLUSÕES	88
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
IX.	APÊNDICES	105

I. Introdução

O presente estudo visa realizar uma análise da literatura existente sobre a prevenção de doenças cardiovasculares, por meio de intervenções medicamentosas para o controle dos lipídios plasmáticos, em pacientes com diabetes tipo 2. A proposta é realizar uma revisão sistemática da literatura, conforme preconizada nos estudos de meta-análise e descrita detalhadamente na seção de métodos, no intuito de promover uma análise do objeto de estudo com base na literatura disponível sobre o assunto. Esta análise tem como abordagem explorar tanto as similaridades quanto as heterogeneidades dos estudos que investigam o assunto em questão. A expectativa é de que os objetivos estabelecidos possibilitem aprofundar o conhecimento de questões relacionadas à prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2, por intermédio do controle do mencionado fator de risco. As informações originadas em estudos desta natureza possibilitam a realização de uma análise de certos aspectos específicos e questões paralelas relacionadas ao objeto de estudo. Estes aspectos, de outra forma, não transpareceriam em estudos individuais.

As análises desenvolvidas em estudos de meta-análise tem por base explorar a heterogeneidade observada entre os estudos e, eventualmente, quando possível, alcançar uma estimativa sumária que represente adequadamente o conhecimento acumulado na literatura em questão. Este tipo de estudo, ao ser empregado numa área de conhecimento específica, proporciona um enfoque analítico das diferenças existentes entre os estudos individuais e, por vezes, a sumarização das medidas dos resultados destes estudos, contribuindo de forma significativa ao corpo de informações

existentes. A análise da heterogeneidade, basicamente, explora as diferenças metodológicas entre os estudos, enquanto as estimativas sumárias propiciam o cálculo de uma medida única que aglutine e traduza o efeito encontrado nos diversos estudos sobre o tema. Ao serem abordados em conjunto, estes métodos permitem a realização de uma análise diferenciada, com maior consistência e enfoque diverso, das informações disponíveis nos estudos já realizados sobre o assunto.

O conhecido ônus do diabetes, bem como de suas complicações, à sociedade, justificam plenamente a necessidade de estabelecer um conhecimento bem definido quanto a forma mais efetiva de atuação para a prevenção e o controle dos principais fatores de risco envolvidos. Dentre as complicações do diabetes, destacam-se as doenças macrovasculares e, dentre estas, particularmente, as doenças cardiovasculares, como sendo as mais onerosas. As intervenções preventivas tem desempenhado um papel fundamental diretamente no controle destes fatores de risco e, indiretamente, na prevenção das doenças decorrentes.

Particularmente, no caso do diabetes tipo 2, as complicações macrovasculares, mais especificamente, as doenças cardiovasculares são tidas como as grandes responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade em diabetes. Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, a hipertensão e a dislipidemia destacam-se como sendo os de maior expressão. A dislipidemia, por sua vez, tem sido apontada como um fator de risco fundamental no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Esse fator de risco, por sua vez, dispõem de um extenso e diverso arsenal terapêutico considerado eficaz. Entretanto, o efetivo controle desse fator de risco ainda está distante de ser alcançado. Assim sendo, um estudo de meta-análise das intervenções medicamentosas

para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares, particularmente das doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais, terá a propriedade de aglutinar e comparar os resultados das pesquisas existentes referentes aos principais medicamentos de controle deste fator de risco e, possivelmente, esclarecer aspectos relativos a sua heterogeneidade e real eficácia .

II . Revisão Bibliográfica

1. Características Gerais do Diabetes

Diabetes Mellitus, a mais comum das doenças metabólicas no mundo, se caracteriza por uma série de alterações metabólicas com diferentes fatores de risco, genéticos e ambientais (West 1978). A Associação Americana de Diabetes (ADA, 2003) define diabetes mellitus como a condição caracterizada por hiperglicemia resultante da inabilidade do organismo de utilizar a glicose sanguínea para produção de energia. No diabetes tipo 1, o pâncreas não produz mais insulina e, portanto, a glicose sanguínea não pode entrar nas células pra ser usada como energia. No diabetes tipo 2, tanto o pâncreas não produz insulina suficiente, quanto o organismo é incapaz de utilizar a insulina corretamente. Todos os tipos de diabetes apresentam hiperglicemia e anormalidades no metabolismo de proteínas e gorduras (Leslie 1995). Praticamente, todos os tipos de diabetes estão associadas com específicas complicações microvasculares, tais como, retinopatias, nefropatias e neuropatias, e complicações macrovasculares, destacando-se o incremento no risco de aterosclerose cardiovascular. Estas características determinam importante impacto clínico e econômico desta doença (Gozzoli 2000).

Após 1980, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e as grandes associações internacionais de estudo de diabetes, reconhecem basicamente dois tipos principais dessa enfermidade: a do Tipo 1 (chamada de insulino dependente na antiga nomenclatura) e a do Tipo 2 (não-insulino dependente segundo a antiga nomenclatura).

Os pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 apresentam uma deficiência relativa de insulina e uma não propensão à cetose sob condições basais. Este tipo de diabetes é consequência de duas diferentes alterações no ciclo deste hormônio: prejuízo na secreção de insulina e resistência à insulina (Leslie 1995).

O fato de que pacientes com diabetes tipo 2, geralmente, não são dependentes de insulina exógena e podem ter níveis de hiperglicemia insuficientes para causar sintomas, tem uma importante implicação, na medida em que possibilita a existência de muitos casos da doença não diagnosticados. O diagnóstico é também extremamente dependente do acesso aos serviços de saúde e do padrão de atendimento à saúde da comunidade. A estimativa é de que metade dos portadores de diabetes tipo 2 não sejam diagnosticados nas sociedades ocidentais (Harris, Flegal et al. 1998; Benjamin, Valdez et al. 2003). No Brasil, o Estudo Multicêntrico de Diabetes apontou 46% do total da prevalência como casos não diagnosticados. Dentre os casos diagnosticados 22,3% não estavam sob tratamento, sendo 40,7% sob tratamento de agentes hipoglicemiantes orais, 7,9% sob tratamento de insulina e 29,1% somente sob tratamento dietético (Malerbi e Franco 1992). Os maiores índices de diabetes tipo 2 são relatados em populações com melhor acesso a serviços de saúde e padrão de atendimento, e em situações que envolvam rastreamento e busca ativa de casos. Por outro lado, estudos realizados em áreas carentes e com dificuldade de acesso à serviços de saúde, apresentam menores índices e maior severidade da doença (King, Aubert et al. 1998).

2. Epidemiologia do Diabetes

A prevalência e a incidência do diabetes no mundo tem aumentado gradativamente ao longo dos anos, particularmente a do diabetes tipo 2. A prevalência de diabetes observada nos Estados Unidos no período de 1980 a 1994 aumentou em 16% e para o período de 1990 a 1998 sofreu um incremento de 33% (Harris 1998; Harris, Flegal et al. 1998). Entre 1998 e 1999 foi observado um aumento da prevalência de 6% somente em um ano (Mokdad, Ford et al. 2001). Metade deste aumento foi atribuído à idade da população. Outros importantes fatores, também considerados como responsáveis por este crescimento na prevalência do diabetes, foram as mudanças na composição da população, por sexo e raça, e o aumento da prevalência do diabetes propriamente dita, refletindo mudanças no estilo de vida e obesidade da população (Harris 1998; Mokdad, Ford et al. 2001). Nos estudos sobre a tendência do diabetes nos Estados Unidos de 1990 a 1998 e de 1998 a 1999, Mokdad et al. apresentam uma prevalência de 4,1% em 1990, 5,5% em 1998 e 6,0% em 1999 para a população do sexo masculino e de 5,6%, 7,4% e 7,6% para o sexo feminino nos mesmos respectivos anos. Esses mesmos estudos apresentam dados sobre a prevalência de diabetes segundo as raças, mostrando a evolução nos anos de 1990, 1998 e 1999, e evidenciando a maior prevalência e o maior incremento desta ao longo dos anos entre as populações de afro-americanos e hispano-americanos quando comparadas aos caucasianos (Mokdad, Ford et al. 2000; Mokdad, Ford et al. 2001).

Diversos estudos estabelecem projeções de crescimento e da prevalência do diabetes nos Estados Unidos para os próximos anos. Em que pese o fato de estimativas para

datas muito distantes possibilitarem desvios muito grandes, a projeção efetuada para o ano de 2050 é de um crescimento dos casos diagnosticados de 165% em relação ao total de pacientes diabéticos em 2000 (11 milhões de indivíduos) (Boyle, Honeycutt et al. 2001). King et al., em projeções realizadas para o período de 1995-2025, indicam que para um crescimento de 64% da população mundial, a prevalência do diabetes deverá aumentar em 35%, e o número de pessoas com diabetes sofrerá um aumento de 122%. Com certeza, esses números apresentam-se de forma significativamente diferentes quando considerados os países de acordo com seu grau de desenvolvimento. Os países desenvolvidos apresentaram valores de 11% no crescimento da população adulta, 27% no aumento da prevalência de diabetes e 42% no incremento do número de pessoas com diabetes; enquanto, os países em desenvolvimento, apresentaram números percentuais bem mais elevados, sendo 82%, 48% e 170%, respectivamente. Apesar do menor crescimento nos países desenvolvidos, a prevalência do diabetes nesses países deverá ainda manter-se elevada. Segundo Boyle et al., estima-se um incremento na prevalência de diabetes de, aproximadamente, 3,0%. Embora apresente dados de valores percentuais discordantes da literatura em geral, este estudo apresenta uma prevalência do diabetes nos Estados Unidos de 4,4% no ano 2000 e de 7,5% em 2050. A estimativa é de que a maior porcentagem deste crescimento deverá ocorrer em populações do sexo masculino, em faixa etária avançada e na raça negra (Boyle, Engelgau et al. 1999). Dentre este crescimento projetado para 2050, 37% são atribuídos às mudanças na composição demográfica, 27% ao crescimento populacional e 36% devido estritamente ao aumento na taxa de prevalência do diabetes (Boyle, Honeycutt et al. 2001).

Pelo fato de que 97% dos casos incidentes e 92% dos casos prevalentes são referentes ao diabetes do tipo 2, a maior parte dos estudos considera a incidência e prevalência desta como sendo a do diabetes mellitus de uma forma geral (Melton, Palumbo et al. 1983). O ônus do diabetes tipo 2 para a sociedade é grande e tem aumentado gradativamente na medida em que a sociedade “moderniza-se”, o acesso aos serviços de saúde e detecção da doença melhoram e a expectativa de vida aumenta. Há evidências da forte contribuição de fatores genéticos no desenvolvimento do diabetes tipo 2, bem como, de fatores de risco modificáveis, associados a modernização da sociedade, tais como obesidade, vida sedentária e consumo de gorduras.

Embora a detecção dos casos de diabetes tenha melhorado muito nos últimos tempos, ainda persiste uma grande porcentagem de casos não diagnosticados. Nos países industrializados e urbanizados da América do Norte e Europa Ocidental os casos não diagnosticados alcançam aproximadamente 50% das pessoas com diabetes tipo 2 (Geiss, Herman et al. 1993). Esses números alcançam valores superiores a 75% em populações do Pacífico (Herman, Alexander et al. 1999). Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES) apontam para uma porcentagem de 5,1% da população adulta dos Estados Unidos com diabetes diagnosticada e confirmada. No entanto, estima-se que, desta população adulta americana, ainda um adicional de 2,5% corresponda a casos não diagnosticados (Harris, Flegal et al. 1998).

Considerando o fato de que a prevalência de diabetes tipo 2 aumenta com a idade, as mudanças demográficas das populações, particularmente o envelhecimento desta, afetam profundamente o peso e a extensão mundial desta doença. Portanto, estratégias de intervenção efetivas são necessárias para prevenir e reduzir o atual e potencial peso

desta enfermidade, principalmente em populações de risco. O “*Finnish Diabetes Prevention Study*” demonstrou a eficácia e viabilidade dos programas de intervenção no estilo de vida, possibilitando adiar o início do diabetes por anos e, conseqüentemente, contribuir ao decréscimo da progressão da aterosclerose nesses pacientes de alto risco (Uusitupa M 2000). Este estudo indica que a prevenção primária do diabetes tipo 2 pode ser realizada também por meio de intervenções não farmacológicas, em serviços de atenção primária, possibilitando a redução de um caso de diabetes em cada cinco pessoas sob esta intervenção durante cinco anos (Lindstrom J 2003). O “*Diabetes Prevention Program Research Group*” aponta a necessidade de implementar mudanças no estilo de vida conjuntamente com o tratamento medicamentoso na prevenção das doenças crônicas, particularmente do diabetes e suas complicações (Ryan DH 2003) . Com base no estudo prospectivo “*Da Qing Study*” (1997), as intervenções em dieta e em atividade física indicaram uma redução considerável da incidência do diabetes tipo 2 nesta população (Pfohl M 2001). Com base nos diversos estudos existentes, que abordam a questão da prevenção primária e secundária (Diabetes Prevention Program, Finnish Diabetes Prevention Study e DA Qing IGT and Diabetes Study), estratégias endereçadas aos fatores de risco ambientais, particularmente obesidade e vida sedentária, devem ser ainda mais desenvolvidas, testadas e implementadas em larga escala. Particular atenção deve ser direcionada aos fatores de risco, morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (Stern 1991).

3. Epidemiologia das Complicações Macrovasculares do Diabetes Tipo 2

Após o advento da insulina como medicamento em 1922, a mortalidade devida às complicações agudas do diabetes, tais como acidose diabética e coma hiperosmolar não cetótica, diminuiu vertiginosamente. No entanto, os portadores de diabetes ficaram mais sujeitos a morbidade e potencial mortalidade decorrentes das complicações da doença. Indivíduos diabéticos estão em constante risco de desenvolver inúmeras complicações microvasculares, incluindo, particularmente, renal, oftalmológica, e neurológica; e alterações circulatórias macrovasculares, tais como, doença vascular periférica, doença coronariana e acidente vascular cerebral (Braxton 1995).

Certamente, a maior causa de morbidade e mortalidade em diabetes tipo 2 são as alterações macrovasculares. Conforme mencionado, o aumento na expectativa de vida de uma forma geral, juntamente com os efeitos diretos decorrentes da introdução do tratamento com insulina na esperança de vida especificamente dos pacientes diabéticos, acarretaram um aumento significativo no número destes pacientes expostos às complicações macrovasculares da doença. As alterações macrovasculares no diabetes incluem basicamente as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Morrish, Stevens et al. 1991). Estima-se que o risco de desenvolver doenças cardiovasculares é 2 a 4 vezes superior em indivíduos diabéticos (Kannel e McGee 1979; Sprafka, Burke et al. 1991; Rubins, Robins et al. 2002).

Com o aumento da prevalência do diabetes tipo 2 tem sido observado um concomitante, proporcionalmente maior, incremento nas taxas de hospitalização por doenças cardiovasculares e cerebrovasculares dentre indivíduos diabéticos. Nos Estados Unidos,

no período de 1980 a 1987, enquanto a prevalência do diabetes tipo 2 apresentava um aumento de 9%, a taxa de hospitalização dentre pacientes diabéticos por causas cardiovasculares e derrame sofriam um incremento de 34% (Wetterhall, Olson et al. 1992; Aro, Kangas et al. 1994).

A mortalidade por doenças cardiovasculares é, também, 2 a 4 vezes maior em indivíduos diabéticos quando comparada com o restante da população. Estima-se que as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 50 a 60% de todas as mortes dentre os indivíduos diabéticos (Morrish, Stevens et al. 1990; Moss, Klein et al. 1991).

Os fatores de risco associados com doenças cardíacas em pacientes com diabetes, em alguns aspectos, são diferentes daqueles responsáveis pelo desenvolvimento de doenças microvasculares em diabetes. Nestas últimas, como retinopatia e doença renal diabética, a incidência está fortemente associada com a duração do diabetes e o nível do controle glicêmico, sugerindo que as alterações metabólicas que acompanham o diabetes tem um importante papel na etiologia destas complicações. A falta desta associação entre doenças cardíacas e essas variáveis indicam uma variedade de causas para as doenças cardíacas, dentre as quais o diabetes é somente mais uma. Os estudos relacionados ao papel da hiperglicemia como fator de risco para doença cardiovascular em indivíduos diabéticos apresentam resultados divergentes (Barrett-Connor, Cohn et al. 1991; Alexander, Landsman et al. 2000; Rubins, Robins et al. 2002; Smith, Savage et al. 2002, Braxton, 1995 #111).

Os tradicionais fatores de risco para doenças cardiovasculares, particularmente pressão arterial elevada, níveis de triglicérides elevados e reduzidos níveis de HDL, parecem

representar um papel de extrema importância no desenvolvimento da doença cardíaca em indivíduos diabéticos (Kannel and McGee 1979; Field, Thorogood et al. 1995; Adler, Stratton et al. 2000; Jones, Chambless et al. 2002). Um aspecto que poderia ser responsabilizado pelo incremento do risco de doenças cardíacas em pacientes portadores de diabetes é o fato de apresentarem, simultaneamente, elevados níveis de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares (Wingard, Barrett-Connor et al. 1983). Pesquisas mais recentes, têm apontado a hiperinsulinemia como outra condição que desempenha, também, um papel significativo como fator de risco para a doença cardíaca em pacientes diabéticos, independente e além da mediação do processo aterosclerótico (Rubins, Robins et al. 2002). Cabe ainda citar, a hiperglicemia pós-prandial, que, atualmente, tem sido investigada com muito interesse como fator de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos.

A doença cerebrovascular é a segunda causa macrovascular de morte entre indivíduos com diabetes. Estudos relatam uma frequência 2 a 3 vezes maior de doença cerebrovascular em indivíduos diabéticos (Wong, Pearson et al. 1991; Kothari, Stevens et al. 2002). Além dos tradicionais fatores de risco para doença cerebrovascular, normalmente presentes e agravados no diabetes, há também indicações de que a hiperglicemia possa apresentar uma associação com mortalidade por acidente vascular cerebral (Abbott, Donahue et al. 1987; Davis, Millns et al. 1999).

A doença vascular periférica (DVP) é a terceira manifestação mais comum de doenças macrovasculares em diabetes. Habitualmente é caracterizada pela diminuição do fluxo sanguíneo para as pernas e pés, sendo associada a uma considerável morbidade. As mais sérias complicações incluem úlceras e gangrenas, que com relativa frequência

podem conduzir a amputações dos membros. A probabilidade de ocorrência de amputação de extremidades inferiores é de aproximadamente 15 vezes maior em indivíduos diabéticos comparada a não-diabéticos. A incidência de doença vascular periférica é de 2 a 5 vezes mais frequente em indivíduos diabéticos. Pacientes diabéticos com doença vascular periférica normalmente tem uma prevalência mais alta de outros fatores de risco cardiovascular do que pacientes em DVP. Estudos evidenciam estar associadas a tabagismo e hipertensão (Kreines, Johnson et al. 1985; Braxton 1995).

4. Aspectos Econômicos do Diabetes Mellitus

O custo das despesas médicas tem crescido de forma desproporcional e extensivamente nas últimas décadas. O incremento nas despesas médicas excede qualquer outro aumento de custo nos demais setores da economia. Os modelos e financiamentos do sistema de atendimento à saúde estiveram voltados preponderantemente às doenças agudas. Com recente incremento da morbidade e mortalidade decorrentes das doenças crônicas este modelo tem sido revisto com o intuito de atender essa nova demanda.

Diabetes Mellitus é considerada uma das principais causas de morbidade e morte prematura na população em geral. O ônus dos aspectos clínicos e econômicos relacionados com o diabetes e suas complicações são considerados substanciais (Triomphe 1991; 1993). Com o contínuo e gradativo incremento na prevalência da mesma, a respectiva demanda por assistência médica apresenta também um contínuo e desproporcional crescimento. As complicações decorrentes do diabetes contabilizam a

maior parte dos custos da doença (Selby, Ray et al. 1997; Basile 2000; Lăditka, Mastanduno et al. 2001; Carral, Oliveira et al. 2002). Dentre elas as doenças macrovasculares são consideradas como sendo o principal, maior e mais precoce componente destes custos. As doenças macrovasculares correspondem a 52% dos custos, as nefropatias a 21%, neuropatias 17% e retinopatias 10% (Caro, Ward et al. 2002). Essas complicações do diabetes tipo 2 são consideradas como sendo o principal fator responsável pelo elevado nível de despesas dos indivíduos afetados pela doença (Williams, Van Gaal et al. 2002) .

As complicações mais comuns decorrentes do diabetes (retinopatias, nefropatias, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica) exigem uma complexidade maior dos recursos disponíveis para os respectivos diagnósticos, avaliação do grau de comprometimento e tratamentos (Jacobs, Sena et al. 1991). As consequências do diabetes, a longo prazo impactam de forma marcante sobre o bem estar social, através da grande necessidade de recursos médicos adequados, da queda de produtividade no trabalho e os efeitos adversos no estado de saúde da população de uma forma geral, que exigem cuidados constantes com os enfermos (Triomphe 1991; Ng, Jacobs et al. 2001; Valdmanis, Smith et al. 2001). Os recursos necessários ao atendimento à saúde e tratamento dos pacientes diabéticos estão diretamente relacionados à prevalência e incidência da doença (Basile 2000).

Os custos incorridos pelo diabetes estão, também, relacionados a outras condições, agudas e crônicas. Este fato, juntamente com a metodologia utilizada que atribui os custos somente à causa primária, fazem com que a estimativa total do impacto das complicações do diabetes seja dificultada em seu cálculo. Diversos estudos, em

diferentes regiões do mundo, indicam que o impacto econômico das complicações do diabetes são consideravelmente subestimados (Triomphe 1991). De qualquer maneira, mesmo considerado subestimado, observa-se um incremento marcante e crescente no total do impacto econômico devido ao diabetes tipo 2 ao longo das últimas décadas. Dentre as várias causas apontadas como responsáveis pelo incremento do custo econômico do diabetes ao longo dos anos e seu aumento percentual sobre o total de custos relacionados ao atendimento à saúde, destacam-se: a inflação dos preços de serviços médicos, o aumento da prevalência do diabetes, o aumento da utilização dos serviços médicos por pacientes diabéticos e o desenvolvimento de novas tecnologias (Selby, Ray et al. 1997; Bagust, Hopkinson et al. 2001; Carral, Oliveira et al. 2002).

Estimativas apontam uma elevação três vezes superior nos custos do atendimento à saúde em diabetes quando comparado ao componente de custo médico do índice de preços ao consumidor (Georges 1995). Os cuidados à saúde relacionados ao diabetes compreendiam 14,6% de todas as despesas com saúde nos Estados Unidos em 1992 (Rubin, Altman et al. 1994) . O total de despesas por paciente diabético foi estimada pela Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association) em 1997, como sendo US\$ 10,071.00 per capita, comparada com US\$ 2,669.00 para indivíduos não diabéticos. Do total de custo do diabetes a maior parte corresponde ao custo relativo ao diabetes tipo 2, sendo aproximadamente 60% de custos diretos e 40% de custos indiretos, que são os relativos a perda de produtividade (Huse, Oster et al. 1989). A taxa de hospitalização de pacientes diabéticos é estimada como sendo duas vezes e meia maior que a média para adultos em geral. As complicações do diabetes são responsáveis pela alta taxa de hospitalização e o elevado custo de tratamento (Jacobs,

Sena et al. 1991; Aro, Kangas et al. 1994; Bhattacharyya and Else 1999). Em grande parte devido às complicações crônicas, as despesas médicas com indivíduos diabéticos correspondem a aproximadamente 4 vezes mais que indivíduos não diabéticos (Rubin, Altman et al. 1994; 1998). Do total de despesas médicas diretas dos indivíduos com diabetes apenas 16% são atribuídas aos cuidados do diabetes e eventos glicêmicos agudos, o restante é utilizado, principalmente, para o atendimento médico de rotina e complicações crônicas do diabetes (Rubin, Dietrich et al. 1998). Dentre as principais complicações, destacam-se como mais onerosas as doenças cardiovasculares, responsáveis por aproximadamente 70% dos custos, seguida das nefropatias e alterações oftalmológicas (Triomphe 1991).

Os custos indiretos (perda de produtividade) decorrentes do diabetes são apontados pela Associação Americana de Diabetes como sendo inferiores aos custos diretos relacionados à doença (1998).

O diabetes tem um considerável impacto sobre o comportamento econômico da força de trabalho. A presença do diabetes, após ter sido controlada para as variáveis idade e sexo, é responsável pela redução de 3,5% na taxa de emprego. Adicionalmente, as complicações do diabetes são responsáveis pela redução de 12% na taxa de emprego e por 6,4 dias/mês de absenteísmo, quando comparada com a ausência de complicações (Ng, Jacobs et al. 2001). Em uma análise restrita à população de 50 a 60 anos de idade, focada nas questões da mudança no mercado de trabalho sobre o tempo, Kahn (Kahn and Rossetti 1998) apontou uma taxa de participação dos indivíduos diabéticos na força de trabalho 12% inferior ao total da população e uma remuneração 69% inferior.

A falta de padronização para mensuração dos custos em diferentes países e regiões ao redor do mundo dificultam muito a comparação entre os valores mensurados disponíveis atualmente. No entanto é certo que os custos relacionados ao diabetes vêm crescendo ao longo dos anos. Com as mudanças demográficas de uma forma geral, mais especificamente relativas ao envelhecimento da população e ao aumento na expectativa de vida, o aumento da obesidade e o consequente aumento no número de indivíduos diabéticos, os custos de atendimento médico e os custos relacionados à perda de produtividade devido às complicações do diabetes deverão continuar crescendo. A menos que sejam tomadas medidas concretas de prevenção e controle dos fatores de risco associados ao diabetes e suas complicações e adotadas mudanças significativas na assistência à saúde aos indivíduos diabéticos, a tendência é de um crescimento exponencial do diabetes e suas complicações e os custos decorrentes desta situação. O acesso a adequados serviços de saúde e aos programas preventivos e educacionais têm demonstrado efetividade em conter o ônus das complicações do diabetes. As intervenções preventivas, primárias e secundárias, devem ser intensificadas e incorporadas ativamente aos cuidados à saúde dos indivíduos diabéticos. Esforços devem ser dispendidos para identificar os fatores de risco de maior peso na prevenção das complicações do diabetes tipo 2. Identificados estes fatores, o próximo passo é assegurar o tratamento mais efetivo para alcançar o controle dos mesmos. Somente desta maneira será possível conter a progressão desta “epidemia crônica” e suas consequências imediatas.

5. Características das Intervenções Preventivas na Assistência à Saúde em Diabetes

O diabetes é considerado um significativo problema em saúde pública, resultando em substancial morbidade e mortalidade. Dada a potencial possibilidade de reduzir as complicações decorrentes do diabetes e os custos relacionados ao mesmo, por intermédio de intervenções preventivas, o diabetes tornou-se o principal alvo dos programas de intervenção de doenças. Novas formas de intervenções em indivíduos diabéticos sugerem que melhores resultados, a curto e longo prazo, poderão ser obtidos por intermédio da otimização das condições gerais de assistência à saúde e tratamento destes pacientes (Gaede, Vedel et al. 1999; Palmer, Brandt et al. 2000). Avaliando diferentes alternativas de intervenções em pacientes portadores de diabetes tipo 2, estudos têm demonstrado ocorrer uma melhoria na expectativa de vida e uma redução no total de custos ao longo da vida, quando comparados com a assistência padrão (Gozzoli, Palmer et al. 2001). A intervenção multifatorial apresentou o melhor índice de custo-efetividade de todas as intervenções.

Nos Estados Unidos, foi estimada uma economia de 12% após um ano e 30% após 5 anos com a implementação de um programa multidisciplinar de controle do diabetes (Rubin, Dietrich et al. 1998). O estudo do controle do diabetes e suas complicações (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) mostrou uma diminuição do risco, de 50% a 75% a longo prazo, dos pacientes de diabetes tipo 1 desenvolverem complicações microvasculares crônicas e um retardo na progressão destas complicações através de um maior controle do nível de glicose sanguíneo. Uma posterior análise,

considerou razoável esperar um resultado semelhante em termos da redução das complicações de pacientes com diabetes tipo 2 quando alcançado o controle glicêmico proposto. Diversos estudos têm demonstrado que intervenções específicas em diabetes podem retardar o desenvolvimento de complicações (Rubin, Dietrich et al. 1998).

A Associação Americana de Diabetes (2001) recomenda a avaliação da capacidade de auto-cuidados e o conhecimento sobre a doença ao menos uma vez ao ano e, paralelamente, proporcionar e estimular a educação continuada sobre o diabetes. A educação, particularmente em auto-cuidados, foi considerada um dos aspectos fundamentais no tratamento do diabetes, quando da revisão dos padrões nacionais realizado pela Associação America de Diabetes. O Departamento Americano de Saúde também aprovou a meta de aumentar, de 40% para 60% até o ano de 2010, a proporção de pacientes diabéticos que deverão receber uma educação formal em diabetes. Os objetivos finais desta proposta de educação em auto-cuidados são a otimização do controle metabólico e qualidade de vida, e a prevenção das complicações agudas e crônicas do diabetes, visando conter os crescentes custos em um nível aceitável (Norris, Nichols et al. 2002).

As consideradas melhores estratégias para prevenção do diabetes tipo 2, dentre indivíduos de alto risco, são controle de peso e atividade física adequada. Estudos derivados do Finnish Diabetes Prevention Study indicam que a prevenção primária do diabetes tipo 2 pode ser realizada também por meio de intervenções não farmacológicas, em serviços de atenção primária, possibilitando a redução de um caso de diabetes em cada cinco pessoas sob intervenção no estilo de vida durante cinco anos (Lindstrom J 2003). O *“Diabetes Prevention Program Research Group”* aponta a

necessidade de implementar mudanças no estilo de vida conjuntamente com o tratamento medicamentoso na prevenção das doenças crônicas, particularmente do diabetes e suas complicações (Ryan DH 2003). Com base no estudo prospectivo “*Da Qing Study*” (1997), as intervenções em dieta e em atividade física indicaram uma redução considerável da incidência do diabetes tipo 2 nesta população (Pfohl M 2001). De acordo com Norris et al., a educação em auto-cuidados é mais efetiva em promover uma melhoria do controle glicêmico quando realizada em locais comunitários, para adulto com diabetes tipo 2, e na própria residência para crianças e adolescentes com diabetes tipo 1. Realizando uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados sobre a efetividade dos programas educacionais e treinamento em auto-cuidados em diabetes tipo 2, esses autores encontraram evidência suficiente comprovando a efetividade destas intervenções, particularmente a curto prazo. Dividindo as intervenções propostas em didáticas, colaborativas e no estilo de vida, demonstrou uma maior efetividade destas últimas sobre o controle glicêmico (Norris, Nichols et al. 2002). Constatou, também, ser necessário mais que o conhecimento da doença para alcançar-se, a longo prazo, uma mudança comportamental consistente e permanente nos pacientes diabéticos. Apontam que motivação e mudanças nas atitudes pessoais são necessárias para atingir o controle metabólico. As intervenções no estilo de vida apresentam efeitos positivos sobre o controle da dieta e auto-cuidados. Em meta-análise realizada sobre os efeitos de intervenções educativas em diabetes, foi demonstrada a efetividade da educação em diabetes sobre o conhecimento da doença, conformidade com o controle da dieta, habilidade no desempenho dos auto-cuidados, controle metabólico, suporte psicológico e controle do peso (Brown 1990). Revendo a

efetividade da educação em diabetes, Padgett et al. (Padgett, Mumford et al. 1988) identificaram a orientação dietética e a abordagem baseada na teoria de aprendizado social como fatores determinantes na efetividade das intervenções, aquisição do conhecimento sobre a doença e melhoria dos seus efeitos físicos. Renders et al., por intermédio de revisão sistematizada da literatura, concluíram que a combinação de educação aos pacientes, atendimento de enfermagem treinado e acompanhamento multidisciplinar conduzem a efetivas melhorias dos resultados da intervenção e do processo de assistência à saúde de indivíduos diabéticos (Renders, Valk et al. 2001). Acentuam, também, que o aperfeiçoamento da capacidade de auto-cuidados, aderência à terapia e estímulo à mudança do estilo de vida, asseguram a prevenção do desenvolvimento de complicações.

Por outro lado, o grande desenvolvimento de estratégias terapêuticas representou um importante avanço nas últimas décadas com a introdução de medicamentos tanto para o tratamento do diabetes como para o controle dos fatores de risco associados às complicações da mesma. Atualmente, tem sido verificada a necessidade de um tratamento, com critérios específicos e bem definidos, para um controle efetivo das complicações do diabetes tipo 2. Particularmente, as doenças cardiovasculares requerem uma abordagem específica direcionada ao grupo de risco diferenciado.

III – OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Analisar a heterogeneidade e a combinação dos resultados de estudos prévios sobre a eficácia de intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- . Identificar e comparar os diferentes estudos de avaliação da eficácia de intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2 que têm sido submetidos a uma análise formal.
- . Avaliar e criticar as metodologias utilizadas nas análises da eficácia das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2.

. Identificar e analisar a heterogeneidade dos resultados das análises de eficácia das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2 em determinados subgrupos

. Explorar as razões da ocorrência de diferenças nos resultados das análises de eficácia das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2.

. Calcular uma estimativa sumária que melhor represente a magnitude dos efeitos das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2.

IV – MÉTODOS

A metodologia a ser adotada no presente estudo, com intuito de promover a realização de uma revisão sistemática da literatura existente, por intermédio de uma meta-análise, sobre os estudos de análise de eficácia das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção das doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2, apresenta características particulares que merecem um detalhamento pormenorizado de suas técnicas. Por tratar-se de uma metodologia inovadora e, de certa forma, controversa, incluímos uma descrição teórica paralela nesta seção de métodos. Trata-se de uma estratégia de revisão sistemática da literatura existente sobre o assunto em questão, para descrever de uma forma abrangente, analisar e sumarizar qualitativamente, e quando possível, também quantitativamente, todo um corpo de evidências de pesquisas realizadas em uma determinada área . A proposta é realizar uma análise dos dados de diferentes estudos, considerando as suas heterogeneidades e similaridades, de maneira a produzir uma síntese qualitativa e quantitativa das evidências relacionadas com a pesquisa em questão. Em um estudo de meta-análise pressupõe-se que diferentes estudos endereçados à mesma questão estejam estimando aproximadamente o mesmo efeito, sendo que cada estudo contribui com seu peso no final da sequência balanceada de evidências (Egger 2001).

Pelo fato de que as revisões de literatura convencionais não representavam uma confiável fonte de informação, foram desenvolvidos métodos formais para realizar uma revisão sistemática dos estudos, com intuito de produzir uma sumarização dos efeitos das intervenções em saúde, explicitamente formulada, reproduzível e atualizada. Ela é

definida como sendo uma abordagem sistemática para minimizar tendenciosidades (viéses) e erros aleatórios de forma organizada e documentada. A distinção entre a revisão sistemática e a meta-análise fundamenta-se na perspectiva de realizar uma análise estatística com os resultados dos estudos independentes, com a finalidade de analisar a heterogeneidade existente entre eles e produzir uma simples e única estimativa do efeito estudado. Entretanto, é importante ter claro que este objetivo de aglutinar os resultados de diferentes estudos nem sempre é indicado, apropriado, ou mesmo, bem conduzido (Petitti 2000) .

A realização de uma meta-análise é indicada em diversas situações, tais como: quando existir uma incerteza genuína sobre o assunto a ser estudado; quando existirem vários estudos com pequenos efeitos (pequenos efeitos de relativa importância); quando existirem resultados aparentemente conflitantes; quando extensos estudos (ensaios clínicos) forem impossíveis de realizar; e quando acredita-se que determinada intervenção, ou conduta clínica, não tenha comprovação de evidência empírica ou esta não seja totalmente aceita (Egger 2001).

Basicamente, esta metodologia consiste em uma sequência de etapas a serem desenvolvidas de modo ordenado, conforme preconizado: definição das questões a serem exploradas, identificação de evidências, definição do critério de elegibilidade, seleção, avaliação e síntese das evidências e, finalmente, a análise dos dados. No protocolo do estudo devem constar claramente expressos, as questões endereçadas, os subgrupos de interesse e os métodos e critérios a serem empregados na identificação e seleção dos estudos relevantes, e na extração e análise da informação. Sinteticamente, uma forma de traduzir de maneira simples estas etapas, envolvendo a sequência

habitual de qualquer outra pesquisa científica, seria através da formulação do problema ou questão a ser revisada, coleta e análise dos dados e interpretação dos resultados (Petitti 2000). A seguir detalharemos cada uma destas etapas em relação ao estudo proposto.

1. Definição das Questões

A definição das questões a serem endereçadas no estudo é um dos aspectos críticos em uma meta-análise. Os principais componentes a serem abordados na formulação das questões devem incluir, por um lado, o contexto no qual se encontra inserida a prática que define a motivação da realização da meta-análise e sua potencial importância e, por outro lado, a definição específica da intervenção avaliada e dos resultados a serem mensurados. No presente estudo, o crescente incremento do ônus clínico e econômico do diabetes tipo 2 e suas complicações, particularmente as doenças cardiovasculares, constituem o contexto das questões. A definição mais específica diz respeito a eficácia de intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos que, por sua vez, deverá ser avaliada por intermédio da mensuração da redução dos eventos cardiovasculares. Estes componentes na perspectiva de realização de uma meta-análise serão traduzidos da seguinte forma:

1.1. Existem evidências consistentes na literatura de que as intervenções medicamentosas específicas para o controle de lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2 são efetivas?

1.2. Existem métodos padrões estabelecidos na literatura disponível para avaliar a eficácia das intervenções medicamentosas para o controle dos lipídios plasmáticos especificamente na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2?

1.3. Existem diferenças nos resultados dentre os estudos de análise da eficácia de intervenções medicamentosas para o controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2?

1.4. Quais são as possíveis razões que justificam as diferenças encontradas nos resultados dentre os estudos de análise da eficácia das intervenções medicamentosas para o controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2?

2. Identificação de Evidências

Uma das características fundamentais de uma adequada aplicação de meta-análise é o desenvolvimento de procedimentos sistemáticos e explícitos para identificar estudos com dados relevantes. Sendo os procedimentos sistemáticos, proporcionam uma redução das potenciais tendenciosidades (viéses) e, sendo explícitos, asseguram a reprodutibilidade dos procedimentos e resultados encontrados (Petitti 2000).

Dentre os diversos aspectos envolvidos na identificação dos estudos e das respectivas evidências de interesse para as questões propostas, destacamos a definição das fontes de dados e dos métodos a serem empregados para realizar esta tarefa. Os critérios de inclusão e exclusão, que, dada sua importância e especificidade, alguns autores incluem neste item, serão delineados nesta etapa e tratados individualmente em uma fase posterior.

2.1. Definição das palavras-chaves e títulos de descritores médicos (*MeSH descriptor data*):

A primeira fase da identificação das evidências requer a definição dos descritores que serão utilizados para realizar o levantamento da literatura. No presente estudo, estabelecemos os seguintes descritores:

- Diabetes tipo 2
- Diabetes não-insulino dependente
- Doenças Cardiovasculares
- Doença Arterial Coronariana
- Infarto do Miocárdio
- Doenças Cerebrovasculares
- Lipídios Plasmáticos
- Colesterol
- Hiperlipidemia

- Dislipidemia
- Prevenção Cardiovascular

2.2. Fontes de dados:

Tendo em conta o marcante desenvolvimento e abrangência dos grandes bancos de dados eletrônicos nos últimos anos, decidimos restringir o levantamento dos potenciais estudos para a realização dessa revisão de literatura, basicamente, às fontes com esta característica.

Dentre a extensa variedade de fontes de dados desta natureza existentes atualmente, selecionamos as duas mais abrangentes, de maior credibilidade, facilidade de acesso e pertinentes em relação à área de interesse para o presente estudo, bem como suas respectivas referências, conforme abaixo relacionados:

- Medline (Pubmed)
- Cochrane (Controlled Trials Register/ OVID)
- Lista de referências (levantamento manual).

2.3. Período de Publicação: de 1980 a 2003

A determinação dos anos considerados no presente levantamento, de janeiro de 1980 a fevereiro de 2003, tiveram por base aspectos de ordem prática. Primeiramente, baseado na informação disponível de que as avaliações de eficácia na área de saúde apresentaram um impulso e maior desenvolvimento a partir de meados da década de 70, conjuntamente com a crescente informatização na área de saúde (Henderson 2002). O segundo aspecto foi de ordem pragmática, pois o estabelecimento da atual definição e

classificação do diabetes, bem como, a padronização de toda a terminologia relacionada ao mesmo, foram definitivamente adotadas pela Organização Mundial de Saúde e as principais associações de diabetes, a partir da década de 80. Por fim, também foi tomado em consideração que o surgimento e organização dos grandes bancos de dados deu-se a partir de 1980, também associado ao desenvolvimento da informática. Particularmente o MEDLINE, cobre o período a partir de 1966, assegurando, portanto, a inclusão da maioria dos artigos publicados que deverão constar nos bancos de dados mais recentes.

2.4. Idiomas de Publicação: inglês, espanhol e português.

A escolha dos idiomas de publicação dos estudos teve por base a intenção de estender a pesquisa além da língua inglesa, adotada como padrão internacional para publicações científicas, no sentido de proporcionar uma maior amplitude da literatura disponível.

Esta opção visa evitar restrições de outra natureza, que não de elegibilidade ou qualidade dos estudos, tendo em vista a preocupação de obter o maior número de estudos relevantes possível, frente a perspectiva concreta da existência de poucos estudos nesse campo específico. Logicamente, o fator praticidade, com base no conhecimento dos respectivos idiomas pelo autor, teve um peso decisivo para a definição da escolha dos idiomas.

2.5. Desenho dos Estudos: estudos experimentais controlados randomizados.

Diversas considerações podem ser feitas em relação a realização de meta-análise de estudos experimentais e observacionais. A meta-análise tem sido utilizada,

historicamente, para sumarizar pesquisas prévias em ensaios clínicos randomizados, principalmente quando os estudos individuais existentes são muito pequenos para produzir conclusões válidas. Os ensaios clínicos randomizados reduzem os efeitos dos fatores de confusão e, quando bem conduzidos, proporcionam uma estimativa não tendenciosa (sem viés) dos efeitos, podendo considerar-se a variação observada como aleatória (Egger 2001, Petitti, 2000). Portanto, a meta-análise baseada em ensaios clínicos randomizados fornecerá também uma estimativa potencialmente sem viés. Este fato fez com que a meta-análise tenha sido mais apropriadamente aplicada sobre ensaios clínicos randomizados nos últimos anos .

No caso dos estudos observacionais, devido ao efeito dos fatores de confusão e tendenciosidades (viéses), as estimativas da associação podem desviar-se do verdadeiro efeito. Assim também ocorrerá com a estimativa oriunda de meta-análise realizadas com base em estudos observacionais. Na realidade, a identificação e exploração da heterogeneidade entre os resultados dos estudos, que vêm sendo atualmente valorizada, fornecerá mais informações do que o cálculo mecânico de uma estimativa sumária.

Embora os estudos observacionais venham assumindo um papel de maior importância na pesquisa de efetividade em ações médico-assistenciais, os ensaios clínicos randomizados ainda são considerados o principal tipo de estudo aplicado na avaliação de intervenções médicas e preventivas (Black 1996). Na realidade, seria sempre mais apropriado e desejável revisar a literatura disponível independentemente do desenho ou tipo de estudo.

No entanto, deve-se sempre ter em mente os aspectos práticos relacionados ao objeto de estudo e à viabilização da realização da meta-análise. Portanto, no caso da avaliação

da eficácia das intervenções medicamentosas para prevenir doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2, soma-se a essas considerações teóricas o aspecto prático, tendo em conta a perspectiva de identificação do maior número de estudos relevantes na área a ser pesquisada e a viabilização do estudo, como justificativas para a manutenção no presente estudo somente dos ensaios clínicos randomizados . Obviamente, deveremos estabelecer uma definição bem precisa e clara dos critérios de elegibilidade e qualidade dos estudos, de maneira a assegurar a objetividade da pesquisa. Ainda assim, quando nos depararmos frente a perspectiva de análise de diferentes tipos de estudo, intervenções ou mensurações de resultados, mesmo dentro de uma única categoria de desenho de estudo, identificaremos cada um deles como um subgrupo de análise, de maneira a não prejudicar os resultados ao comparar métodos ou processos muito distintos.

2.6. Identificação dos Estudos com Dados Relevantes:

A proposta foi iniciar a identificação dos estudos publicados por meio de uma pesquisa de referências pessoais dos estudos sabidamente relevantes, preferencialmente por intermédio de profissionais com conhecimento profundo na área em questão. Em seguida, foi realizado um levantamento eletrônico através do sistema informatizado dos bancos de dados da literatura. No nível preliminar da revisão, os títulos e resumos dos estudos identificados foram selecionados com a finalidade de excluir-se qualquer estudo que não considerassemos claramente relevante. O texto integral dos estudos

restantes foram levantados e lidos de maneira a verificar e determinar se este contém informações sobre o tópico de interesse. Destes artigos, assim selecionados, fizemos uma revisão na lista de referências com o objetivo de identificar outros estudos ou publicações sobre o mesmo tema que não tenham sido ainda identificados através da pesquisa computadorizada. A seguir repetimos este mesmo processo com os novos artigos identificados. Finalizamos este processo de identificação submetendo a lista completa dos estudos identificados, por intermédio deste processo, à apreciação e revisão de um respeitável e profundo conhecedor do assunto, solicitando a este a identificação de estudos relevantes sobre o tema que não haviam sido incluídos nesta lista.

3. Definição do Critério de Elegibilidade

Conforme referenciado anteriormente, esta etapa sobrepõe-se parcialmente em relação a alguns itens constantes na etapa anterior de identificação de evidências. Sendo assim, na apresentação dos elementos que constam da mesma, aqueles já apresentados e discutidos serão somente citados nesta seção e nos aprofundaremos nos aspectos adicionais. Os itens abordados nesta etapa encontram-se apresentados no formulário de elegibilidade (Apêndice I).

3.1. Desenho dos Estudos:

Estabelecemos incorporar somente os estudos experimentais (ensaios clínicos controlados e randomizados), desde que atendessem os requisitos de qualidade estipulados e, logicamente, os demais critérios de elegibilidade. Os diferentes tipos de estudos dentro desta mesma categoria, quando necessário, serão analisados e comparados por subgrupos.

3.2. Fontes de Dados:

Praticamente foram restritas aos bancos de dados de maior abrangência, credibilidade e facilidade de acesso, relacionados com a área de interesse. Também foram realizados levantamentos manuais da lista de referências dos estudos considerados relevantes e elegíveis.

3.3. Período de Publicação: de janeiro de 1980 a fevereiro de 2003 (considerações já feitas na etapa anterior).

3.4. Idiomas de Publicação: Inglês, Espanhol e Português (considerações já feitas na etapa anterior).

3.5. Escolha entre Múltiplas Publicações:

Quanto a esse aspecto relativo a incorporação, ou não, de múltiplas publicações de uma mesma pesquisa tem sido preconizado na literatura sobre meta-análise, a adoção de

uma abordagem no sentido de trabalhar somente com uma das publicações, segundo critérios pré-estabelecidos. Esta posição é justificada levando-se em conta a maior probabilidade de introduzir um viés no caso de adotar-se a incorporação de múltiplas publicações originadas do mesmo estudo e, portanto, com uma maior tendência a apresentar e perpetuar os vieses do estudo original. No presente estudo adotamos os seguintes critérios, em ordem de importância:

- escolha dos estudos mais específicos de análise da eficácia de intervenções medicamentosas a serem avaliadas no contexto proposto.
- escolha de estudos relativos às intervenções medicamentosas mais utilizadas no controle dos lipídios plasmáticos que incluam prevenção de doenças cardiovasculares e pacientes portadores de diabetes tipo 2.
- por fim, escolha dos estudos apresentados nas principais e mais reconhecidas fontes de publicações na área que incluam análise de eficácia dessas intervenções em pacientes diabéticos.

3.6. Restrições Relativas ao Tamanho da Amostra Populacional e Tempo de Seguimento (Follow-up):

A proposição é incluir todos os estudos, independentemente da característica particular da amostra ou tempo de seguimento. Esta opção visa não restringir o número de estudos no que tange a estas características, uma vez que o número de estudos realizados nesta área, potencialmente elegíveis para a meta-análise, é restrito. Identificada a presença de estudos com essas características de tamanho da amostra e tempo de seguimento, marcadamente diferentes, será necessário dar um tratamento especial, para realizar

apropriadamente a análise dos diferentes estudos no que diz respeito a estas características. Neste sentido, caso haja necessidade, a proposta é realizar uma análise de sensibilidade estimando o efeito nas duas condições, incluindo e excluindo estudos com pequenas amostras. Também foi preconizado esse procedimento em relação a duração do período de seguimento, sendo realizada a análise incluindo e excluindo os estudos de curta duração. Desta maneira, é possível visualizar os resultados sob estes diferentes aspectos e comparar, de forma independente, o efeito destas características na pesquisa.

3.7. Similaridade de tratamentos (ou exposições) e/ou resultados:

Este aspecto visa identificar a melhor forma de lidar com as diferenças, eventualmente existentes, nas diversas intervenções a serem avaliadas e na mensuração dos efeitos.

3.7.1. Exposição: Tipo de Intervenção.

Foram adotados alguns critérios para inclusão dos estudos, com a finalidade de possibilitar um tratamento prévio e a posterior incorporação das potenciais variações na abordagem da exposição dentre os diversos estudos e, portanto, dos diferentes tipos de intervenções adotadas, conforme segue:

3.7.1.1. Definição das Intervenções:

Definição clara das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos e as respectivas variações. A princípio, foram considerados os principais aspectos

sujeitos a variação, segundo a conduta e o tratamento, tais como: tipo de medicamento, tempo de tratamento, múltiplas terapias, etc. Com base nas evidências científicas, as condutas estabelecidas como padrão dentro de um espectro aceitável foram aceitas para participar no presente estudo.

3.7.1.2. Tempo de exposição:

A proposta é, caso necessário, estabelecer algumas categorias, com base nos medicamentos mais frequentes, segundo cada um dos aspectos relativo ao tempo (duração) de exposição, e realizar uma análise de subgrupo por categoria.

3.7.1.3. Perda de seguimento e aderência ao tratamento:

A verificação destes requisitos visa assegurar o acompanhamento dos participantes e a manutenção do protocolo de tratamento em cada um dos estudos. Desta maneira, é possível garantir que as eventuais perdas no adequado acompanhamento sejam computadas, evitando a possibilidade de introdução de potenciais vieses por possíveis motivos da perda de seguimento ou aderência ao tratamento e, também, a interferência no efetivo tamanho da amostra .

3.7.1.4. Diferentes Abordagens de Intervenção:

A alternativa para lidar com as diferenças significativas entre os estudos é estabelecer alguns critérios básicos, segundo as principais características das diferentes abordagens, e realizar uma análise de subgrupo. Neste sentido, um dos aspectos considerados como

uma diferença significativa das intervenções no presente estudo, em termos de sua proposta e da análise a ser efetuada, foi o objetivo do estudo no que diz respeito ao tipo de prevenção das doenças cardiovasculares, primária ou secundária. Este aspecto das intervenções foi abordado desta forma, tendo em conta o fato de que a presença anterior de uma doença cardiovascular poderia influir de maneira significativa no prognóstico do paciente e, portanto, no resultado da meta-análise. Neste sentido, a proposta é de efetuar uma análise final por subgrupo segundo a natureza da prevenção proposta, primária ou secundária.

Dada a grande diversidade metodológica dos estudos que avaliam a eficácia do tratamento medicamentoso na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes, em algumas situações foi necessário partir de alguns pressupostos para viabilizar a realização desta meta-análise. No caso das diferenças farmacológicas dos agentes medicamentosos utilizados nas intervenções, por tratarem-se de procedimentos com eficácia já bem estabelecida, e considerando que o objetivo do presente estudo é de uma avaliação geral da eficácia dos medicamentos disponíveis para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares, essas diferenças não foram consideradas como significativas em termos de resultados e dos objetivos do presente estudo. Ao adotarmos os eventos cardiovasculares, mais especificamente as doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais, como medidas finais da avaliação da eficácia destes medicamentos nos estudos incluídos nesta meta-análise, indiretamente, relegamos a segundo plano os mecanismos de ação e o efetivo grau de controle dos diferentes tipos de lipídios plasmáticos pelos diversos medicamentos existentes.

3.7.1.5. Objetivos das Intervenções:

Neste estudo os objetivos das intervenções a serem considerados são claros e bem definidos, ou seja, foram incluídos somente aqueles estudos que tenham como objetivo da intervenção a prevenção de doenças cardiovasculares por intermédio do controle medicamentoso dos lipídios plasmáticos. Sua realização tem por base as informações obtidas do padrão habitual de intervenções desta natureza encontrados na literatura. Portanto, foram consideradas elegíveis as intervenções preventivas que, por meio de medicamentos para controle dos lipídios plasmáticos, tenham como objetivo a redução dos eventos isquêmicos cardíacos e cerebrais em pacientes portadores de diabetes tipo 2.

3.7.2. Efeitos e Mensuração:

A mensuração dos efeitos, nos estudos incluídos nesta meta-análise, foi realizada tendo em conta os eventos associados às doenças cardiovasculares, mais especificamente, as doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais, como o infarto do miocárdio e as doenças cerebrovasculares. O critério adotado para estabelecer a restrição dos tipos de eventos cardiovasculares como medida da eficácia dos medicamentos hipolipemiantes, teve por base aspectos relacionados à gravidade, frequência e custo destas enfermidades e, também, aspectos de ordem metodológica com a finalidade de viabilizar a realização deste estudo. Dentre as complicações macrovasculares do diabetes, não foram incluídas

nesta análise enfermidades também de grande importância, segundo os critérios estabelecidos, como a doença vascular periférica, pelo fato de envolver um processo fisiopatológico de diferentes graus e complexidade, dificultando em muito a mensuração dos efeitos, comparabilidade dos estudos e, conseqüentemente, a viabilização da meta-análise. Na realidade, na medida em que a proposta é avaliar a efetividade das intervenções na prevenção e redução dessas doenças cardiovasculares associadas, de forma generalizada, às complicações macrovasculares em diabetes tipo 2, o interesse fundamental foi mensurar os eventos cardíacos agregados, e não diferenciar, em termos de análise, os efeitos cardiovasculares individuais. Assim, as doenças cardiovasculares incorporaram somente as doenças coronarianas, fatais e não fatais, doenças cerebrovasculares, procedimentos associados a essas doenças cardíacas (revascularização e angioplastia) e mortalidade relacionada as mesmas. Entretanto, ficou estipulado que, constatadas diferenças marcantes na presença de determinados eventos, e nos efeitos da intervenção sobre os mesmos quando realizada a análise preliminar dos estudos, deveria ser efetuada uma análise de subgrupo segundo essas condições específicas. Da mesma forma, os aspectos com diferenças marcantes verificados nos métodos e critérios utilizados para mensuração desses eventos cardiovasculares, caso necessário, também seriam submetidos a uma análise de subgrupo em separado.

3.8. Totalidade das Informações:

Nesta seção teceremos algumas considerações relativas aos critérios adotados com intuito de determinar os tipos de publicações a serem incluídas na revisão de literatura, suas potenciais vantagens e desvantagens.

3.8.1. Inclusão de resumos e relatórios preliminares:

- a grande quantidade de publicações desta natureza, em sua grande maioria de qualidade aceitável, justifica plenamente, caso necessário, permitir sua inclusão dentre a literatura a ser revisada para o estudo de meta-análise.
- os critérios estabelecidos para avaliar a elegibilidade e qualidade dos estudos deverão ser aplicados igualmente nesta situação, e incluídos somente aqueles artigos que estiverem em conformidade com os requisitos determinados.

3.8.2. Inclusão de dados não publicados:

A decisão neste sentido foi de não incluir este tipo de informação uma vez que, uma vez identificados, as dificuldades relativas quanto a identificação e resgate dos resultados não compensam o esforço dispendido. A possibilidade de, desta forma, introduzir um viés de publicação, não pode ser descartada e deverá ser incorporada às conclusões finais.

3.8.3. Inclusão de estudos publicados com dados incompletos:

A possibilidade de obter-se informações valiosas mesmo em estudos com dados incompletos nos fez optar, em havendo necessidade, pela inclusão destes estudos na revisão de literatura, indicando explicitamente a ausência de determinadas informações. A alternativa proposta foi realizar uma análise de sensibilidade, se necessário, incluindo e excluindo publicações com dados incompletos, para verificar se os resultados apontam para a mesma direção, ou ainda, explorando a eventual heterogeneidade.

3.9. Estimativa dos efeitos:

O fato de que os estudos geralmente apresentam mais que uma estimativa dos efeitos faz com que seja necessário escolhermos uma dentre elas. A apresentação de numerosas estimativas é um problema mais frequente nos estudos não experimentais pelo fato de realizarem uma extensa análise multivariada (Petitti, 2000). Ao adotarmos como critério de elegibilidade a inclusão somente dos estudos clínicos randomizados eliminamos, em parte, a possibilidade da existência deste problema. Dentre as alternativas de estimativas, as mais frequentes são: estimativas simples (*crude*), estimativas ajustadas e entre diferentes subgrupos. Nos estudos de meta-análise é preconizado que seja escolhido somente uma das estimativas dos efeitos para ser utilizada no cálculo da estimativa sumária, ou seja, na estimativa combinada oriunda das estimativas individuais dos estudos. No presente estudo, adotamos a escolha das

estimativas simples pelo fato de facilitarem a comparabilidade entre os estudos. As estimativas ajustadas, apesar de poderem representar melhor os efeitos a serem mensurados, dificultam a comparabilidade entre os estudos. Esta situação ocorre pelo fato de não haver uma padronização, dentre os estudos, das variáveis a serem ajustadas e, conseqüentemente, haver a possibilidade da existência de estudos a serem incluídos com estimativas ajustadas para diferentes fatores que, por sua vez, acarretam uma maior dificuldade de comparação e sumarização dos efeitos dos estudos.

3.10. Qualidade dos estudos:

A avaliação da qualidade dos estudos, apesar de incluída na seção de definição dos critérios de elegibilidade, pode ter como objetivo não somente a determinação da inclusão ou exclusão dos estudos na meta-análise, mas também, a atribuição de um critério valorativo de acordo com a qualidade inerente de cada estudo, possibilitando a realização de uma análise ponderada com base nos critérios de qualidade adotados. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na meta-análise proporciona um incremento na validade do estudo. Porém, dada a relativa flexibilidade nos possíveis critérios para avaliação da qualidade dos estudos é recomendada a utilização dos mesmos, primordialmente, como um dos critérios de peso na própria elegibilidade dos estudos (Moher et al., 1996). Descreveremos abaixo a sequência para o desenvolvimento da avaliação da qualidade dos estudos e os aspectos que devem

constar nesta avaliação. Estes mesmos pontos encontram-se contemplados no formulário de avaliação da qualidade dos estudos (apêndice II).

3.10.1.- Definição dos critérios para mensurar a qualidade dos estudos:

- validade interna: randomização, mascaramento (estudos cegos), perdas de acompanhamento
- validade externa: pacientes, intervenção (exposição)
- evidência de viés
- seguimento (*follow-up*)
- apresentação dos dados
- análise estatística: característica da população, erro aleatório, amostragem, poder da amostra.
- testes estatísticos adicionais: análise de subgrupo, regressão.
- aspectos organizacionais.

3.10.2. Desenvolvimento de sistema de pontos:

O presente método foi previsto no caso de observarmos diferenças significativas na avaliação preliminar da qualidade dos estudos e/ou , com base nos critérios de qualidade pré-estabelecidos, a eventual exclusão de grande número de estudos considerados importantes para a viabilidade e qualidade da meta-análise. A proposta é desenvolver um sistema de pontos, com base nestes mesmos critérios, a ser aplicado

aos estudos, para atribuir diferentes pesos a cada um deles na análise final e no cálculo da estimativa sumária. Para tanto, dever-se-á proceder a cada uma das seguintes fases:

- atribuição de um peso específico a cada item constante no formulário de coleta de dados para avaliação da qualidade dos estudos (apêndice II)
- construção de uma escala com base no número de pontos
- extração das informações disponíveis nos estudos
- contabilização dos pontos referentes a cada estudo.

A partir deste ponto poderia ser feita a análise ponderada com base nos respectivos pontos ou estabelecer categorias de qualidade de estudos e, eventualmente, obter as estimativas pela análise dos subgrupos dessas categorias.

3.10.3. Avaliação da Qualidade dos Estudos

Dados referentes a qualidade dos estudos foram coletados por intermédio do formulário para avaliação da qualidade dos estudos (apêndice II), de maneira a assegurar um padrão mínimo para os estudos elegíveis, através de uma análise preliminar dos requisitos para tal . De uma forma geral, os dados coletados para esse fim incluíram aspectos relativos às características gerais, desenho e metodologia utilizada nos estudos. Mais especificamente, as características avaliadas envolveram os seguintes aspectos: apresentação do estudo, tamanho da amostra , tempo de seguimento, medidas das estimativas dos efeitos, critérios de inclusão e exclusão na seleção da amostra populacional, procedimentos de recrutamento, fontes de origem dos casos e dos controles, descrição adequada das intervenções a serem avaliadas, critérios para

avaliação dos efeitos a serem mensurados, métodos de coleta de dados, informações de possíveis variáveis de confusão, existência de potenciais vieses, técnicas adotadas para lidar e minimizar a interferência destas variáveis e métodos de análise estatística. O objetivo final foi assegurar a existência de dados suficientes e com qualidade apropriada que permitissem a realização de um estudo de meta-análise .

4. Seleção de Evidências:

4.1 Aplicação dos critérios de elegibilidade:

Nesta etapa foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão aos estudos previamente identificados. Isto foi feito utilizando-se para tanto do formulário desenvolvido para este fim (apêndice I).

4.2. Segundo nível de abstração de dados:

Após a seleção inicial dos estudos relevantes, utilizando-se do formulário para extração de dados (apêndice III), procedeu-se à coleta das informações necessárias e realizou-se a revisão dos estudos identificados que atendiam aos requisitos de elegibilidade.

5. Avaliação das Evidências:

Na realidade a etapa de avaliação das evidências coletadas dos estudos, foi realizada de modo concomitante e parcialmente sobreposta à etapa de seleção de evidências. Assim, podemos descrever esta etapa em 3 fases sequenciais:

Fase 1: Rastreamento (*screening*) de elegibilidade

Fase 2: Avaliação da qualidade dos estudos

Fase 3: Abstração dos dados relevantes

- resultados e características relevantes dos estudos
- elaboração de plano explícito e pré-testado: assegurar a confiabilidade (*reliability*) evitando erros de mensuração
- desenvolvimento do formulário de revisão de artigos e coleta de dados: conteúdo e formato
- processo de revisão dos artigos: definição dos revisores, características da revisão, métodos, confiabilidade, validade, vieses, índices de concordância, gerenciamento dos dados e dos processos
- aspectos especiais: desenho dos estudos, datas de publicação, similaridades, totalidade das informações, qualidade dos estudos.

6. Síntese de Evidências:

Com o intuito de sintetizar as evidências encontradas nos estudos, as seguintes fases foram desenvolvidas:

6.1. Elaboração de uma tabela de evidências, na qual deverão constar: características do estudo, resultados relevantes, padronização da apresentação, artigos revisados, qualidade, características da população e descrição das intervenções (apêndice III).

6.2. Abordagem qualitativa e quantitativa.

6.3. Graduação das evidências.

6.4. Coleta de Dados

Foi efetuada utilizando-se do formulário desenvolvido para extração de dados (apêndice III – Tabela de Evidência), onde constam as informações básicas a serem abstraídas referentes às intervenções avaliadas (tipo de medicamento, grupo controle, tipo de prevenção – primária ou secundária) e aos efeitos mensurados (medidas de associação e de variabilidade, número de casos entre expostos e não expostos). Como suplemento, também foram coletados dados para caracterização dos estudos, particularmente, os dados iniciais do estudo (baseline), de forma a disponibilizar informações suficientes para estabelecer-se uma comparabilidade entre as demais variáveis do estudo. Esses dados suplementares envolveram características populacionais dos estudos, tais como, tamanho da população de estudo, outros dados demográficos, tempo médio de seguimento, antecedentes mórbidos pessoais e familiares relacionados às doenças cardiovasculares e diabetes e aos respectivos fatores de risco. Dentre esses dados suplementares, também, constam dados relativos às

informações coletadas ao início de cada estudo, tais como: idade média da população participante do estudo, porcentagem de participantes por sexo, média de lipídios plasmáticos, pressão arterial e hemoglobina glicolizada (HbA1c), possíveis fatores de confusão, especificidades dos desenhos dos estudos, etc. Com essas informações foi possível realizar uma análise preliminar da homogeneidade e heterogeneidade dos estudos. Os artigos finais foram revistos por dois revisores com intuito de obter um consenso sobre quais os estudos relevantes a serem incluídos no estudo de meta-análise, porém a revisão não foi efetuada de forma mascarada (cega). Múltiplos artigos de um mesmo autor foram excluídos, entretanto foram incluídos dois artigos de análise de subgrupo de um mesmo estudo original, o Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), porém de autores distintos e que apresentavam características diferenciadas, justificando a inclusão de ambos. De qualquer maneira, através da análise de sensibilidade realizada posteriormente foi possível analisar a repercussão da exclusão de cada um deles na estimativa sumária.

7. Análise dos Dados:

Os dados abstraídos para serem utilizados na posterior análise quantitativa e possível estimativa de uma medida sumária, foram especificamente as informações que refletiam as associações analisadas nos estudos e a variabilidade existente. Assim, basicamente foram coletados os dados referentes às medidas de risco (RR, OR, HR) e às medidas de variabilidade e significância estatística (intervalo de confiança). Nos

casos em que os dados não se encontravam explicitamente descritos nos artigos, foi necessário proceder aos respectivos cálculos utilizando-se, para tanto, de informações indiretas disponíveis (número de casos e controles expostos, erro padrão). Dentre os 8 estudos incluídos nesta meta-análise, em cinco foi possível extrair o risco relativo, dois apresentavam como medida de associação o “*hazard ratio*” e um estudo apresentava a “*odds ratio*”. Considerando o fato de que estas diferentes medidas tem como objetivo estimar o mesmo efeito e, também, o fato de que tanto o risco relativo quanto o “*hazard ratio*” são medidas de incidência, e que o “*odds ratio*” é uma apropriada estimativa do risco relativo quando tratem-se de eventos raros (Kahn 1989; Szklo 2000), é possível realizarmos a análise sem diferenciá-las e procedermos ao cálculo da medida sumária.

Para a realização da análise foi utilizado o programa STATA 7.0. Por intermédio deste programa foram realizadas análises, inicialmente para avaliação da possibilidade de existência de viés de publicação, utilizando-se, para tanto, o teste de Egger e o gráfico de funil de Begg. A seguir, agrupando todos os estudos da seleção final, procedemos ao cálculo e análise da estimativa de risco sumária utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Conforme mencionado anteriormente, o modelo de efeitos fixos pressupõe não haver diferenças significativas entre os estudos que, por sua vez, estariam estimando exatamente o mesmo efeito comum. Já o modelo de efeitos aleatórios, pressupõe que cada estudo está estimando efeitos diferentes, os quais variam de acordo com diferentes métodos, efeitos a serem mensurados e população dos estudos. Alguns destes aspectos, por vezes, nem ao menos encontram-se relatados nos estudos (Goodman 1998). Portanto, ao adotarmos o modelo de efeitos aleatórios estaremos

possibilitando a incorporação destas diferenças e heterogeneidades dos estudos à realização da meta-análise e cálculo da estimativa sumária, permitindo efetuar uma análise mais coerente com a realidade dos estudos. De qualquer maneira, apresentaremos também o resultado do cálculo da estimativa sumária (risco relativo combinado) através do modelo de efeitos fixos, somente a título de comparação dos resultados obtidos sob os diferentes modelos.

A seguir, utilizando o mesmo programa, realizamos uma análise de sensibilidade que nos proporcionou verificar as diferentes estimativas alcançadas, omitindo-se um dos estudos por vez. Esta análise, acrescenta um grande número de informações à análise final, na medida em que propicia avaliar e comparar os resultados excluindo-se individualmente estudos com características muito específicas que, eventualmente, poderiam introduzir um viés na análise. Por fim, realizamos uma análise cronológica cumulativa, sempre adotando o modelo de efeitos aleatórios, que nos possibilitará verificar a tendência da mensuração dos efeitos ao longo dos anos. Ainda, adicionalmente, tendo como base as diferenças existentes nos objetivos e resultados relacionados à prevenção primária e secundária e os dados preliminares do presente estudo, julgamos procedente realizar uma análise de subgrupo enfocando estes aspectos separadamente.

Em seguida, descreveremos, esquematicamente, as várias fases envolvidas na análise dos dados:

7.1. Teste de homogeneidade:

Basicamente, nesta etapa, foi realizado um teste para verificar a homogeneidade da magnitude dos efeitos e, com base em seus resultados, calculada uma estimativa sumária da magnitude desses efeitos. Quando necessário, o referido teste possibilitou identificar as heterogeneidades relacionadas a outras características do estudo, para serem, posteriormente, devidamente exploradas.

7.2. Exploração da heterogeneidade:

Considerado atualmente como um dos principais objetivos da meta-análise, a determinação das características heterogêneas dos estudos, ou de sua população, foi realizada e, posteriormente, conforme preconizado, relacionada com a magnitude do efeito, examinando e explorando as possíveis razões disso. Nesta etapa foram incorporadas as análises de subgrupos e abordada a questão da heterogeneidade estatística (resultado dos estudos) versus clínica (características do estudo) (Colditz et al, 1995; Lau et al., 1997).

7.3. Estimativa sumária da magnitude do efeito:

Conforme preconizado, a apresentação da estimativa sumária abrangeu os critérios utilizados para a realização da análise e incluiu as medidas de variância ou intervalo de confiança (95%). As representações gráficas são parte fundamental desta etapa. A meta-regressão cumulativa foi efetuada de modo a proporcionar uma análise cumulativa cronológica das tendências das estimativas dos resultados encontradas nos estudos ao longo dos anos.

7.4. Abordagem dos dados ausentes:

Caso seja relevante estabelecer algumas considerações a respeito do tratamento dado pelos estudos individualmente e pela meta-análise como um todo, aos dados faltantes.

7.5. Qualidade dos Estudos:

Descrição da forma de utilização da classificação por qualidade do estudo na sua análise, quando aplicável.

7.6. Análise de Subgrupo e Análise de Sensibilidade:

Especificação e justificação das análises por subgrupo e análises de sensibilidade efetuadas.

7.7. Efeitos fixos e aleatórios:

Abordagem da questão dos efeitos fixos (toda população de estudos) versus efeitos aleatórios (estudos utilizados na análise são uma amostra aleatória da população de estudos). As análises dos efeitos fixos têm como assunção não haver diferença significativa entre os estudos e as intervenções avaliadas. Enquanto que, as análises dos efeitos aleatórios, partindo do pressuposto de que os estudos utilizados na análise são uma amostra aleatória dos estudos existentes, incorpora as diferenças desses estudos na análise.

7.8. Métodos estatísticos alternativos: quando aplicáveis.

V- RESULTADOS

1. Levantamento dos Estudos

Com base em referências fornecidas por profissionais especializados na área, inicialmente foram levantados, segundo os critérios previamente estabelecidos, 104 estudos de ensaios clínicos randomizados do banco de dados Medline por intermédio da Pubmed e 7 novos estudos da Cochrane Library por intermédio da Ovid, publicados no período entre 1980 e 2003. Deste total de ensaios clínicos randomizados foram identificados em seleção preliminar 36 estudos com dados relevantes, envolvendo pacientes portadores de diabetes tipo 2 e tratamento de hiperlipidemia para prevenção de doenças cardiovasculares. A pesquisa de literatura foi suplementada por meio da verificação da lista de referências dos artigos identificados como relevantes e considerados elegíveis. Com a inclusão destas novas referências, foram acrescentados mais 12 estudos, perfazendo um novo total de 48 artigos. Todos os artigos levantados encontravam-se dentro do critério adotado de idiomas (inglês, português e espanhol), não havendo, portanto, nenhuma exclusão por conta deste critério. Esses 48 estudos identificados, em uma segunda seleção, com verificação mais específica das intervenções e dos efeitos mensurados, conforme os critérios já descritos anteriormente, ficaram reduzidos a 18 estudos que preenchem os requisitos de elegibilidade. Destas exclusões, praticamente 39% foram devidos a aspectos relacionados às intervenções e 48% devido aos efeitos mensurados nos estudos.

Aplicando-se, então, os critérios para avaliação da qualidade dos estudos, foram identificados 8 estudos de ensaios clínicos randomizados que atendiam todos os quesitos estipulados e, assim, incluídos na análise (Pyorala, Pedersen et al. 1997; Downs, Clearfield et al. 1998; Elkeles, Diamond et al. 1998; Goldberg, Mellies et al. 1998; Haffner, Alexander et al. 1999; Hoogwerf, Waness et al. 1999; Rubins, Robins et al. 2002; Gaede, Vedel et al. 2003).

2. Características dos Estudos

Conforme descrito no ítem de levantamento da literatura, apresentado na seção anterior, os estudos incluídos para a análise final, após todo o processo de identificação e seleção realizado segundo os critérios pré-estabelecidos, ficaram resumidos a oito estudos que avaliam a efetividade do controle medicamentoso dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Apresentaremos, a seguir, algumas das principais características destes estudos, conforme consta da Tabela I, analisando, posteriormente, os aspectos considerados relevantes para o presente estudo.

Tabela 1 – Valores Basais e Características Gerais dos Estudos Seleccionados

Estudo						AFCAPS/		
	4S	SEND CAP	CARE	Steno 2	Va-HIT	subgrupo/4S	TexCAPS	Pos-CABG
Fonte de Publicação	Arch Intern Med	Diabetes Care	Circulation	N Engl J Med	Arch Intern Med	Diabetes Care	JAMA	Diabetes
Autores	Haffner	Elkeles	Goldberg	Gaede	Rubins	Pyorala	Downs	Hoogwerf
Ano de Publicação	1999	1998	1998	2003	2002	1997	1998	1999
Tempo de Seguimento (em anos)	5.4	3 (min) - 5	5	7.8	5.1	5.4	5.2	4.7
Medicamento/Exposição	Simvastatin	Bezafibrate	Pravastatin	Atorvastatin	Gemfibrozil	Simvastatin	Lovastatin	Lovastatin / Cholestyramine
População do Estudo (total)	483	164	586	160	627	202	155	116
Características da População								
Média de Idade	59.9	50.9	61	55.1	65	60	58	63.1
Distribuição por Sexo (% masc.)	78%	71%	80%			100%	85%	
Tabagismo (%)	20		16.3		15		12	
Pressão Arterial	147.1	126 x 82	132.5x78.1		135x77		138x78	141.7x133.6
Pressão Arterial (%)	40		51.5		67		22	
Antecedente Pessoal /DCV (%)					61			
História Familiar (%) /DCV			39.8				16	
Hemoglobina Glicosilada (%)		9.47						
Glicemia (mmol/l)	9.7	10.3 mm/l	149mg/dl		155mg/dl			
Obesidade (%)								
IMB (índice de massa corpórea)	27.2	28.7	29.4		30.3		27	29.5
Colesterol Total (mmol/l)	6.71	5.6	206mg/dl		171mg/dl		5.3 (1ano)	5.82
Hipoglicemiante Oral (%)	73.2			47.5				
Medicamento Antihipertensivo (%)				33	32		20.5	
Uso de Insulina (%)				8				
Outros								
Efeitos Mensurados	eventos coronarianos (infarto do miocárdio, ressuscitação cardíaca e morte)	evidência clínica de infarto do miocárdio	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio+revascularização e angioplastia	mortes por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, derrame	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, derrame	morte por doença coronariana e infarto do miocárdio	morte por doença coronariana e infarto do miocárdio	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, revascularização, angioplastia
Medida de Associação(RR/OR/HR)	OR (0.58)	RR (0.36)	RR (0.78)	HR (0.47)	HR (0.68)	RR (0.45)	RR (0.63)	RR (0.53)
Intervalo de Confiança (95%)	0.41 - 0.80	0.15 - 0.87	0.61 - 0.99	0.30 - 0.73	0.53 - 0.88	0.27 - 0.74	0.50 - 0.79	0.23 - 1.23
P-value	0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	0.004	0.002	< 0.001	
Caso Expostos	27	8	81	19	99	11	4	15
Casos Não-expostos	37	17	112	35	116	15	6	26
Comments:								

Os oito estudos selecionados são de renome internacional, sendo quatro deles realizados em países europeus e os outros quatro nos Estados Unidos. Nominalmente, os estudos americanos, são análises de subgrupos dos seguintes estudos: “*Cholesterol and Recurrents Events*” (CARE); *Department of Veteran’s Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial*” (VA-HIT); *AFCAPS/TexCAPS Research Group* e “*The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial*”(Post-CABG). Os estudos europeus correspondem aos estudos: “*The St. Mary’s Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention Study*”(SENDCAP); o “*Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*”(STENO-2); e duas análises distintas de subgrupo do “*Scandinavian Simvastatin Survival Study*” (4S). . Ao observarmos os resultados dos referidos estudos sob a abordagem da localização geográfica dos mesmos, verificamos que a comparação preliminar entre as estimativas dos efeitos encontradas nos estudos europeus apontam para uma maior redução, média de 54%, no número de eventos cardiovasculares associados com a intervenção quando comparadas com as estimativas dos estudos americanos (32%).

Dentre os tipos de agentes medicamentosos utilizados nas intervenções, observamos a concentração em drogas mais recentes e consideradas eficazes. A maioria dos estudos selecionados, três europeus e três americanos, promoveu uma avaliação das estatinas, e dois (1 europeu e 1 americano) avaliaram os fibratos.

O tempo de seguimento observado nesses oito estudos foi em média aproximadamente 5 anos, com variações de no mínimo 3 anos no estudo SENDCAP a 7,8 anos no estudo Steno 2 . As amostras populacionais envolvidas nesses estudos apresentou uma média de 312 participantes, variando de 116 no pos-CABG a 627 no Va-HIT.

No que diz respeito às características específicas das populações envolvidas nos estudos podemos destacar a relativa homogeneidade presente nos dados disponíveis. Em uma análise preliminar, logicamente com a restrição relativa à disponibilidade das informações, os valores estatísticos observados associados a estas características não indicam a presença de uma diferença significativa que possa influir diretamente na análise dos resultados destes estudos. A média da idade da população de todos os estudos é de 59,1 anos de idade, variando entre a média de idade de 58 anos no estudo de Downs et al. até a média de 65 anos no estudo de Rubins et al..

Ainda em relação às características da população é importante observar a predominância absoluta da realização destes estudos em populações majoritariamente masculinas, com porcentagens de participantes do sexo masculino variando de 71% a 100%, este último na análise de subgrupo do estudo 4S de Pyorala et al.. Outra característica importante em que se nota a presença de uma possível associação é o índice de massa corpórea (IMC). Os estudos apresentam uma variação de 27 a 30,3 Kg/m², sendo que aqueles que apresentam um maior índice, aparentemente estão associados com uma menor redução dos efeitos associados a intervenção medicamentosa. As demais características das populações apresentam-se relativamente homogêneas entre os estudos ou não dispõem de dados suficientes para estabelecer-se uma comparabilidade.

Os efeitos mensurados apresentados pelos diferentes estudos , embora utilizando medidas distintas em alguns deles, permitem verificarmos não haver uma grande heterogeneidade entre os resultados encontrados .

3. Análise dos Resultados: Heterogeneidade e Estimativa Sumária

Os dados relevantes para a realização da meta-análise foram abstraídos dos artigos previamente identificados e selecionados, utilizando-se para tanto o formulário de extração de dados (apêndice III), e agregados na tabela consolidada dos dados extraídos, a qual convencionou-se chamar de tabela de evidência. A tabela de evidência elaborada no presente trabalho (Tabela 2) apresenta de maneira organizada os dados básicos que foram extraídos dos textos de maneira a possibilitar a realização da análise dos resultados e estimativa sumária. Esta tabela evidencia os vários aspectos dos estudos que serão analisados posteriormente. Portanto, poderemos observar nesta tabela, os seguintes aspectos: a tendência dos anos de publicação, a nacionalidade das populações envolvidas nos estudos, o agente medicamentoso utilizado, tamanho da amostra populacional, o tipo de prevenção que se propõe a realizar e as medidas de associação encontradas.

Tabela 2 – Tabela de Evidência – Características Básicas dos Ensaios Clínicos

Fonte/Autor	Ano	Localização/estudo	Intervenção/Exposição - Tratamento Medicamentoso	Grupo Controle	Efeitos Mensurados	População do Estudo	Casos Expostos	Casos Não Expostos	OR/RR	95% IC	P-value	Prevenção Primária/Secundária
Hafner et al.	1999	Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden/4S subgroup analysis	Simvastatin	placebo	eventos coronarianos (infarto do miocárdio, ressuscitação cardíaca e morte)	483	27	37	0.58	0.42-0.83	0.001	Secundária
Eikeles et al.	1993	London, Harrow (England)/S ENDCAP	Bezafibrate	placebo	Evidência Clínica de Infarto do Miocárdio	164	6	17	0.36	0.15-0.87	<0.001	Primária
Goldberg et al.	1998	Miami (FL), Houston (Tex), Princeton (NJ), Washington (DC), St Louis (MO), Boston (Ma)/CARE	Pravastatin	placebo	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio+ revascularização e angioplastia	506	81	112	0.78	0.61-0.99	<0.001	Secundária
Gaede et al.	2003	Denmark/Steno 2	Atorvastatin	terapia convencional	mortes por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, derrame	160	19	35	0.47	0.24-0.73	0.008	Primária
Rubins et al.	2001	USA/VA-HIT	Gemfibrozil	placebo	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, derrame	627	99	116	0.68	0.53-0.88	0.004	Secundária
Pyörälä et al.	2002	Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden/4S	Simvastatin	placebo	morte por doença coronariana e infarto do miocárdio	202	11	15	0.45	0.27-0.74	0.002	Secundária
Downs et al.	1993	San Antonio (TX), Fort Worth (TX), Bethesda (MD), Baltimore (MD), Minneapolis (MN), Cleveland (OH), Quebec (CAN), Los Angeles (CA), Houston (TX)/Post-CABG	Lovastatin	placebo	morte por doença coronariana e infarto do miocárdio	155	4	6	0.63	0.50-0.79	<0.001	Primária
Hoogwerf et al.	1999	CABG	Lovastatin/cholestyramine	Lovastatin	morte por doença coronariana, infarto do miocárdio, revascularização, angioplastia	116	15	26	0.53	0.23-1.23		Secundária

Na análise quantitativa combinada das estimativas dos estudos, utilizando-se para tanto do programa apropriado (STATA), calculou-se a estimativa sumária destes estudos, adotando tanto o modelo de efeitos fixos como aleatórios, para termos de comparabilidade dos dois métodos, conforme seus significados discutidos anteriormente na seção de métodos. Esta estimativa é apresentada na Tabela 3 e indica a magnitude da associação, representada por meio do risco relativo combinado calculado com base nas estimativas individuais dos estudos, entre as intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos e a prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes Tipo 2, encontradas na literatura a partir de 1980.

Tabela 3 - Risco Relativo e Intervalo de Confiança (95%) por Estudo e Risco Relativo Combinado (estimativa sumária) segundo modelo de efeitos aleatórios e fixos

Estudo	Risco Relativo	Intervalo de Confiança (95%)	
Haffner	0.58	0.41	0.80
Downs	0.63	0.50	0.79
Rubins	0.68	0.53	0.88
Gaede	0.47	0.30	0.73
Elkeles	0.36	0.15	0.87
Goldberg	0.78	0.61	0.99
Hoogwerf	0.53	0.23	1.23
Pyorala	0.45	0.27	0.74
Risco Combinado (Efeitos Aleatórios)	0.615	0.54	0.70
Risco Combinado (Efeitos Fixos)	0.621	0.56	0.69

Conforme pode ser observado, a estimativa de risco sumário calculada com base nos oito estudos selecionados, adotando o modelo de efeitos aleatórios, indica um valor do risco relativo de 0,61, evidenciando uma redução de aproximadamente 39% nos eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos sob tratamento medicamentoso para controle dos lipídios plasmáticos. O resultado encontrado nessas circunstâncias é muito

semelhante ao observado quando adotamos o modelo de efeitos fixos, apresentando uma estimativa sumária do risco relativo de 0,62. Considerando os pressupostos do modelo de efeitos aleatórios, de que cada estudo de alguma forma estaria estimando diferentes efeitos, os quais variam segundo os métodos, efeitos mensurados e população do estudo, e considerando o fato de que esses pressupostos representam mais fidedignamente as condições dos estudos avaliados, optamos por realizar as análises subsequentes com base neste modelo. A Figura 1 apresenta o gráfico de Forrest das estimativas do risco relativo de prevenção de doenças cardiovasculares por meio de intervenções medicamentosas para controle de lipídios plasmáticos em pacientes portadores de diabetes tipo 2, referente a cada um dos estudos analisados e da estimativa sumária dos estudos, com os respectivos intervalos de confiança (95%).

Figura 1 – Distribuição do Risco Relativo e Intervalo de Confiança (95%), por Estudo e Combinado (modelo de efeitos aleatórios), da Avaliação da Efetividade das Intervenções Medicamentosas na Prevenção de DCV em Diabetes Tipo 2

- ◇ Risco relativo combinado (estimativa sumária)
- Tamanho da Amostra
- Intervalo de Confiança (95%)

Como podemos observar as estimativas dos riscos relativos encontram-se distribuídas em torno do eixo representando a medida sumária. Observa-se também que somente o estudo de Hoogwerf et al. tem o seu intervalo de confiança cruzando a linha que representa $RR = 1$, indicando que os resultados encontrados nesse estudo não apresentaram significância do ponto de vista estatístico. O tamanho dos retângulos representam o peso de cada estudo com base no tamanho da amostra populacional.

Conforme havíamos mencionado anteriormente, podemos verificar pela distribuição gráfica dos estudos, que os estudos com menor tamanho de amostra populacional se concentram nos valores de riscos mais baixos, localizados à esquerda do eixo que representa a estimativa sumária. Os estudos com amostras maiores, por sua vez, estão, majoritariamente, localizados a direita deste eixo e mais próximos da linha representando o risco relativo de valor igual a 1.

A seguir, apresentaremos os dados referentes a análise de subgrupo em relação ao objetivo das intervenções como prevenção primária e secundária. Dentre os oito estudos revisados, 3 apresentavam uma proposta de prevenção primária e 5 de prevenção secundária. Os resultados das estimativas sumárias da análise por subgrupo de tipo de prevenção encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Estimativa do Risco Relativo por estudo e segundo subgrupo de prevenção

Estudo	Estimativa	Intervalo de Confiança(95%)	
<i>Prevenção Secundária</i>			
Pyorala	0.45	0.27	0.74
Goldberg	0.78	0.61	0.99
Hoogwerf	0.53	0.23	1.23
Haffner	0.58	0.48	0.70
Rubins	0.68	0.53	0.88
Combinada	0.64	0.54	0.75
<i>Prevenção Primária</i>			
Elkeles	0.36	0.15	0.87
Downs	0.63	0.50	0.79
Gaede	0.47	0.30	0.73
Combinada	0.56	0.43	0.72

Conforme podemos verificar, o subgrupo de prevenção primária apresentou um risco relativo combinado de 0,56, indicando uma maior eficácia dessas intervenções sobre a prevenção secundária. Os valores encontrados mostram uma redução de 44% dos eventos cardiovasculares por meio de uma intervenção primária contra 36% da secundária. Ambos os riscos relativos, de 0,64 para a prevenção secundária e de 0,56 para a primária, mostraram-se significantes do ponto de vista estatístico.

A próxima etapa da análise diz respeito a análise de sensibilidade, na qual podemos obter uma estimativa sumária dos estudos ao excluirmos um deles por vez na análise. Trata-se de um instrumento de grande valor dentro de todo o processo da meta-análise, pois, propicia a realização de análises paralelas, nas quais podemos verificar como a retirada de um determinado estudo irá afetar a estimativa sumária final. Portanto, ao nos depararmos com alguma característica particular de algum dos estudos que suspeitamos possa estar introduzindo algum viés, dispomos do suporte da análise de sensibilidade para explorar esta situação. No presente estudo, algumas situações merecem ser investigadas neste sentido. Primeiro, o estudo de Downs et al. que, conforme será comentado posteriormente, poderia estar apresentando uma inconsistência nos dados. A segunda situação envolve os estudos de Pyorala et al. e Haffner et al., que utilizam dados de um mesmo estudo para realizar uma análise de subgrupo, porém, com diversos aspectos relacionados a cada estudo bem diferenciados. Por fim, o estudo de Gaede et al. (Steno-2), que preconiza intervenções mais abrangentes, envolvendo conjuntamente o controle da glicemia, pressão arterial e lípidios plasmáticos.

Na realidade, diversas outras situações podem também ser investigadas por meio desse método de análise, tais como, analisar os resultados retirando estudos com estimativas

extremas quando comparadas a média para verificar o quanto estaria influenciando, ou eventualmente, comprometendo o resultado final da meta-análise. Da mesma forma, este recurso pode ser utilizado no presente estudo para verificar o resultado final do cálculo da estimativa sumária, omitindo os estudos com menor ou maior tamanho da amostra populacional. A Tabela 5 e a Figura 2 ilustram a situação da análise de sensibilidade realizada no presente estudo.

Tabela 5 - Análise de Sensibilidade - Risco Combinado e Intervalo de Confiança (95%), excluindo cada um dos estudos por vez

Estudo Omitido	"Risk Ratio"	Intervalo de Confiança (95%)	
Haffner	0.616	0.519	0.730
Downs	0.599	0.508	0.746
Rubins	0.597	0.512	0.697
Gaede	0.626	0.553	0.754
Elkeles	0.619	0.548	0.742
Goldberg	0.582	0.505	0.708
Hoogwerf	0.611	0.533	0.738
Pyorala	0.625	0.553	0.752
Combinado	0.612	0.536	0.731

Fig.2 - Análise de Sensibilidade (Modelo de Efeitos Aleatórios)

Por meio desta análise de sensibilidade podemos observar que, embora não apresente grandes variações com a omissão de nenhum dos estudos, alguns deles apresentam particularidades que influenciam o resultado final. Assim, retirando o estudo de Goldberg et al., o qual apresenta o maior valor da estimativa do risco relativo dentre os estudos e também trabalha com um dos maiores tamanhos de amostra populacional, a estimativa sumária seria reduzida de uma forma mais significativa, indicando que os estudos, na realidade, apontam uma maior redução nos efeitos mensurados do que retrata a estimativa sumária. A exclusão dos estudos de Pyorala et al. e Haffner et al. quando omitidos não alteram em muito a estimativa de risco final. Da mesma forma, a exclusão do estudo de Gade et al. parece não influir no cálculo da estimativa sumária. O estudo de Downs et al. afeta, porém não de forma marcante, a tendência dos estudos na estimativa de associação do controle dos lipídios plasmáticos com a redução das doenças cardiovasculares em diabéticos.

A seguir apresentaremos os resultados do cálculo e análise das estimativas de risco cumulativo cronológico. Trata-se de um outro recurso utilizado na meta-análise, o qual proporciona a possibilidade de avaliar a tendência dos estudos ao longo dos anos. A Tabela 6, a seguir, e a figura 3, apresentam os valores do risco relativo combinado segundo o ano de publicação dos estudos.

Tabela 6 - Estimativa do Risco Relativo Combinado e IC 95% segundo o ano de publicação do estudo (Risco Cumulativo Cronológico)

Estudo	Estimativa de Risco Cumulativo	Intervalo de Confiança (95%)	
Pyorala (1997)	0.450	0.274	0.740
Downs (1998)	0.616	0.477	0.796
Goldberg(1998)	0.620	0.364	1.055
Elkeles (1998)	0.557	0.342	0.908
Hoogwerf(1999)	0.494	0.494	0.774
Haffner (1999)	0.579	0.460	0.728
Rubins (2002)	0.627	0.517	0.760
Gaede (2003)	0.604	0.500	0.729

Figura 3 : Meta-Análise Cronológica Cumulativa

□ Estimativa do Risco Relativo Sumário no ano
 — Intervalo de Confiança 95%

Conforme podemos observar, a tendência apresentada ao longo do tempo pelos estudos que avaliam a efetividade de intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes tipo 2, não indicam uma direção específica, crescente ou decrescente, nem apresentam uma variação significativa. O ano de 1997, foi o único que apresentou uma diferença mais significativa no valor do risco cumulativo, aparentemente indicando uma maior redução dos eventos cardiovasculares. Posteriormente, as estimativas consolidaram-se em um eixo praticamente uniforme ao redor do risco de 0,6 com os intervalos de confiança 95% sobrepostos.

Finalmente, um importante aspecto que deve constar em um estudo de meta análise, dada sua natureza focalizada em estudar pesquisas produzidas em determinadas áreas e sendo a maior parte dessas pesquisas realizadas com estudos publicados, é a questão de analisar a presença de um viés de publicação nos estudos revisados. Para tanto, utiliza-se de uma análise que tem sua força adicional de apresentar esses possíveis vieses graficamente. Trata-se do teste de Egger e o gráfico de viés de publicação e do gráfico de funil de Beggs (Thornton and Lee 2000; Egger 2001). Como podemos observar pelo gráficos dispostos na Figura 4 e Figura 5, não é possível notar nenhum desvio significativo ou localização extremada dos estudos avaliados que indiquem a presença de um viés.

Figura 4 – Viés de Publicação (“*Begg’s Funnel Plot*”)

Figura 5 – Viés de Publicação (Egger's Plot)

VI - Discussão

Embora o levantamento da literatura incluisse os estudos publicados a partir de 1980, as publicações destes estudos concentram-se nos últimos anos, de 1997 a 2003, demonstrando a crescente e atual preocupação e interesse pela questão, e uma tendência para realização de investigações científicas nesta área mais recentemente.

No que diz respeito a avaliação qualitativa, os aspectos considerados foram descritos detalhadamente na seção de métodos e apresentados no Formulário de Avaliação de Qualidade dos Estudos (Apêndice II). Alguns destes aspectos sobrepõem-se aos critérios de elegibilidade e, portanto, foram também abordados na respectiva seção. Dentre estes aspectos, constam a identificação e apresentação dos estudos, critérios básicos de elegibilidade (Apêndice I), características da seleção/recrutamento e da população do estudo, desenho do estudo, caracterização da exposição e dos efeitos, coleta de dados, tratamento estatístico e análise dos dados.

A presente meta-análise foi realizada com base nesses oito estudos revisados, que tinham dentre os objetivos efetuar uma avaliação da efetividade de intervenções medicamentosas para controle de lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Conforme mencionado, estes estudos ao preencherem os critérios de elegibilidade já caracterizaram-se como estudos que atendiam aos quesitos mínimos aceitáveis de qualidade. Desta forma, ao verificar que, neste sentido, o padrão de qualidade não iria diferenciar os estudos e, portanto, não correria o risco de interferir de maneira significativa no resultado da análise, a opção foi realizar esta avaliação de qualidade dos estudos sem utilizar o

método de sistema de pontos para análise ponderada. Assim sendo, a presente avaliação qualitativa dos estudos teve por objetivo identificar, dentre a heterogeneidade dos estudos, e tendo por base os critérios de elegibilidade, aspectos fundamentais para assegurar o padrão de qualidade nas diferentes fases da pesquisa. O fato de que, apesar da heterogeneidade observada entre os estudos, o objetivo básico destes converge na tentativa de estimar praticamente a mesma medida de associação, justifica a combinação quantitativa dos resultados em uma medida sumária, conforme um dos propósitos da meta-análise. A discussão da heterogeneidade de vários aspectos relacionados às características dos estudos e das populações envolvidas serão apresentados a seguir. Desta discussão é possível inferir-se a qualidade inerente a cada um dos estudos. A análise dos principais aspectos relativos à heterogeneidade dos estudos, em termos de resultados e sua comparabilidade, será apresentada e discutida posteriormente.

A perspectiva de agruparmos os estudos segundo áreas de localização distintas adiciona um componente pertinente às análises desta natureza. A princípio, de uma maneira geral, poderíamos tecer algumas considerações quanto a existência dessas possíveis diferenças nos resultados dos estudos, relacionadas a alguma característica regional que pudesse interferir com a exposição ou efeitos a serem mensurados. Particularmente, a questão referente às dietas alimentares, tendo em conta a conhecida tendência de alimentações ricas em colesterol entre os americanos, poderiam atuar neste sentido com a possibilidade de interferir com os valores basais de lipídios plasmáticos entre esta população e, também, com os valores alcançados após a intervenção. Logicamente, esta hipótese, para ser verificada, exigiria toda uma

investigação específica. Variáveis distintas relacionadas diretamente com as pesquisas e metodologias também poderiam influir nesta situação, tais como, o tipo de intervenção, dosagem dos medicamentos, intervenções paralelas no estilo de vida, o próprio valor dos níveis basais de lipídios plasmáticos, etc. Certamente, diversos outros fatores relacionados indiretamente com os estudos, como por exemplo, diferentes critérios diagnósticos adotados por associações médicas européias e americanas, também poderiam ser cogitados no sentido de justificar a existência desta diferença. Estudos adicionais específicos com o objetivo de averiguar esta possibilidade de associação seriam necessários para estabelecer uma eventual associação causal.

Dentre as características dos estudos devemos destacar, inicialmente, o tipo de agente medicamentoso utilizado nas intervenções por tratar-se da variável de maior importância relativa a intervenção a ser avaliada na presente análise. A predominância verificada é de estudos de avaliação de drogas mais recentes, particularmente os inibidores da enzima HMG CoA reductase (estatinas), correspondendo a seis dentre os estudos, e os dois restantes avaliam drogas derivadas do ácido fibríco (fibratos). Não foram observadas tendências relacionando o tipo de medicamento com estudos realizados em diferentes áreas geográficas, ou em diferentes anos.

No que diz respeito ao tamanho da amostra populacional, conforme já mencionado, apresentou uma variação de aproximadamente 5 vezes o número de participantes entre os extremos de populações presentes nos estudos. Porém, não foi observada nenhuma relação direta e imediata com o ano ou local de realização do estudo ou, ainda, referente ao grupo de medicamento utilizado. No entanto, merece uma análise mais aprofundada a possível associação do tamanho da amostra populacional e as medidas

de associação entre a intervenção avaliada e os efeitos mensurados encontrados nestes estudos. A princípio, os dados apontam para uma associação inversa entre o tamanho da amostra populacional e a magnitude destas associações, ou seja, de uma forma geral, os maiores índices de proteção são identificados junto aos estudos com menor amostra populacional. Este fato poderia ser interpretado como sendo uma característica dos estudos com amostras menores que, provavelmente, por dispor de menos condições e acarretar em um menor poder do teste para detectar as diferenças medidas, ou seja, a probabilidade desejada para rejeitar a hipótese nula quando a alternativa é verdadeira, teriam maior dificuldade para identificar com precisão a associação entre as intervenções e os efeitos mensurados e, por sua vez, apresentariam uma tendência para superestimar a associação das intervenções com os efeitos encontrados.

A distribuição da idade média apresentada nos estudos não mostrou uma diferença significativa entre os estudos, indicando não haver a possibilidade desta variável ter influído na diferença dos resultados dos estudos. A distribuição da idade também não mostrou uma relação significativa com as outras características dos estudos, tais como, ano ou local de realização do estudo, medicamento utilizado, tempo de seguimento e tamanho ou características da população.

A princípio, os efeitos mensurados não apresentam uma grande heterogeneidade, porém, os eventos incluídos na definição destes efeitos a serem mensurados carecem de um critério mais claro e, se possível, padronizado. Particularmente, os critérios diagnósticos de determinação desses eventos merceriam uma descrição mais detalhada na maioria destes estudos. A comparabilidade dos estudos pode ficar ameaçada na medida em que alguns estudos adotam como critério de inclusão a identificação de

determinados eventos por intermédio somente da história clínica enquanto outros requerem exames mais especializados para tal.

Da mesma forma, de extrema importância, em termos de comparabilidade dos estudos, as características específicas das intervenções adotadas pelos estudos devem ser abordadas. Dentre estas, merecem uma consideração a parte os tipos de medicamentos utilizados, os valores basais dos lipídios plasmáticos e as intervenções paralelas existentes. Conforme referido anteriormente, com o intuito de viabilizar a execução de um estudo de meta-análise, há a necessidade de estabelecermos alguns pressupostos, no sentido de tornar os estudos comparáveis e alcançar o objetivo específico da avaliação. Caso contrário, a diversidade metodológica existente entre os estudos não possibilitaria a realização de um estudo de meta-análise.

No presente estudo, dado o objetivo principal, de avaliar a efetiva prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos, por intermédio do controle medicamentoso dos lipídios plasmáticos, os aspectos das intervenções, acima citados, foram tratados de maneira que não afetassem o resultado final. Portanto, os tipos de medicamentos utilizados, embora, por vezes, atuem através de diferentes mecanismos de ação e tenham diferentes alvos específicos no controle dos lipídios, a avaliação proposta é da prevenção final das doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais. No caso, a eficácia e as diferenças entre as estatinas e os fibratos no controle dos lipídios são relativamente bem conhecidas, cabendo aos estudos analisados avaliar a sua eficácia na redução dos eventos cardiovasculares.

Esse mesmo tipo de raciocínio aplicou-se aos parâmetros lipídicos (colesterol total, frações e triglicérides) e às possíveis intervenções não medicamentosas utilizadas

concomitantemente. Assim sendo, independentemente da importância e da situação particular dos lipídios plasmáticos e das intervenções paralelas adotadas, a avaliação final foi direcionada à prevenção das doenças cardiovasculares. Os valores basais do colesterol total nos estudos puderam ser comparados e foi verificada sua relativa homogeneidade por ocasião da avaliação das características dos estudos. Adicionalmente, os dados referentes aos valores dos outros lipídios plasmáticos e a situação em relação as demais intervenções existentes, não encontravam-se disponíveis da mesma forma nos diferentes estudos, não permitindo uma análise mais aprofundada destes aspectos.

Um importante aspecto observado neste estudo, por intermédio dos dados constantes na Tabela 2 (Tabela de Evidências), é a relação das estimativas individuais dos estudos, com seu respectivo intervalo de confiança, e o tamanho da amostra da população do estudo. Particularmente, o intervalo de confiança, como medida da variabilidade dos efeitos observados na população apresenta uma relação direta de sua extensão com o tamanho da amostra populacional. Desta maneira, as variabilidades dos efeitos apresentariam uma maior possibilidade de afetar a extensão deste intervalo nos estudos com pequena amostra populacional, nos quais o peso de cada medida terá um maior significado sobre a estimativa final. Assim sendo, os estudos com menor amostra populacional deverão apresentar um maior intervalo de confiança. No caso dos estudos analisados, observamos que o estudo de Downs et al. (AFCAPS/TexCAPS), que envolve uma amostra populacional de somente 155 participantes, apresenta uma estimativa do risco relativo de 0,63 e um intervalo de confiança de 95%, relativamente

pequeno, variando de 0,50 a 0,79. Este fato pode indicar uma certa inconsistência na análise estatística efetuada neste estudo e, conseqüentemente, seus resultados poderiam ser questionados. Outro aspecto que também poderia demonstrar uma certa inconsistência deste estudo diz respeito ao número de casos identificados nesta população, considerando não haver nenhuma diferença significativa no critério adotado para definir os efeitos a serem mensurados comparativamente com os outros estudos e, particularmente, com aqueles que apresentam uma amostra populacional de tamanho semelhante. De qualquer forma, optamos por manter este estudo incluído na análise e verificarmos se há uma maior incongruência ao realizar a análise de sensibilidade posteriormente.

Todos os oito estudos avaliados mostram haver uma redução dos eventos cardiovasculares associados à intervenção medicamentosa para controle dos lipídios plasmáticos em pacientes portadores de diabetes tipo 2. É possível identificar gradientes de diferentes intensidades de redução segundo algumas características dos estudos. Particularmente, no que se refere ao tamanho da amostra populacional este fato pode ser verificado. Portanto, embora todos estudos apresentem esta tendência de redução dos efeitos mensurados a magnitude desta medida difere significativamente segundo esta característica do tamanho da amostra. A partir dos dados da tabela de evidência, podemos observar uma tendência dos estudos com maior tamanho de amostra populacional apresentarem uma estimativa das medidas de associação indicando uma menor redução dos efeitos investigados associados à intervenção avaliada, quando comparados aos estudos de menor tamanho da amostra populacional. Os três estudos com maiores amostras apresentam uma estimativa do risco relativo de

0,68, enquanto que a média da estimativa do risco relativo dos quatro estudos com menor número de participantes, é de 0,48. Estes valores indicam uma tendência de redução menor dos efeitos em estudos com tamanho de amostra populacional maior. Este fato pode ser explicado, parcialmente, por uma tendência dos estudos menores serem menos precisos do ponto de vista estatístico e, portanto, superestimarem a medida de associação, conforme já fizemos referência.

Outro aspecto importante, que pôde ser observado com base nos dados coletados por intermédio da tabela de evidência, e merece ser comentado, diz respeito à localização geográfica do estudo e nacionalidade da população envolvida. Com base nesses dados foi possível verificar a existência de associação entre a localização geográfica do estudo e, conseqüentemente, da população estudada, com a redução maior ou menor dos efeitos mensurados. Como já foi referido na seção sobre as características dos estudos, os que foram realizados na Europa apresentaram uma redução dos efeitos associada à intervenção medicamentosa, de 54% (RR=0,46), enquanto que aqueles realizados nos Estados Unidos apresentaram uma redução menor, de 32% (RR=0,68). Na realidade diversos fatores poderiam estar relacionados com esta situação: a diferença encontrada poderia ser atribuída tanto a aspectos inerentes à população do estudo quanto às metodologias e critérios diferenciados.

Um último aspecto que podemos observar com base nas evidências coletadas e presentes na Tabela 2, trata-se da questão relativa ao tipo de prevenção almejada pela intervenção medicamentosa. Assim, tendo em conta a população alvo, diferenciamos o objetivo da prevenção em primária ou secundária, a depender dos participantes terem apresentado doenças cardiovasculares prévias ou não. Dada a sua importância do ponto

de vista prático e para a análise final dos resultados, este aspecto foi objeto de uma análise de subgrupo em separado. A mesma tendência geral de redução foi observada nos subgrupos de prevenção, entretanto, o subgrupo de prevenção primária mostra uma estimativa menor do risco relativo, indicando uma maior redução dos eventos cardiovasculares em resposta ao controle dos lipídios plasmáticos, quando da aplicação da intervenção medicamentosa em nível primário de prevenção. Embora tanto a intervenção de prevenção primária quanto a secundária mostraram-se eficazes e estatisticamente significantes, a sobreposição do intervalo de confiança deixa dúvidas quanto a efetiva preponderância de uma sobre a outra. Porém, se raciocinarmos do ponto de vista clínico-preventivo não restará dúvidas dos melhores resultados da prevenção a nível primário.

A análise de sensibilidade efetuada somente nos revelou a maior influência da exclusão do estudo de Goldberg et al., e a seguir de Rubins et al., sobre o cálculo da estimativa sumária. Esses dois estudos apresentam em comum os maiores tamanhos de amostra dentre os estudos avaliados. É possível que este fato atue indiretamente reduzindo o valor do risco relativo combinado, quando da exclusão destes estudos da análise, devido a sua repercussão sobre a estimativa do risco relativo individual destes estudos, que, por sua vez, indicaram uma menor redução dos eventos. Conforme já referido, o tamanho da amostra pode influir na precisão do cálculo da estimativa. Certamente, o estudo de Goldberg et al. teve o seu risco relativo individual maior, também pelo fato de incluir nos efeitos mensurados os procedimentos relacionados com as doenças cardiovasculares, angioplastia e revascularização, e conseqüentemente, reduzindo ainda mais o cálculo da estimativa sumária quando de sua exclusão. O único outro estudo que

também incluiu esses procedimentos nos efeitos a serem mensurados foi o de Hoogwerf et al. que, porém, tinha a menor amostra populacional dentre todos os estudos.

Embora, todos esses estudos sejam, de uma forma geral, mais recentes, publicados a partir de 1997, é possível observar-se que a estimativa do risco cumulativo cronológico foi menor neste primeiro ano, o que poderia ser traduzido como um melhor resultado das intervenções na prevenção das doenças cardiovasculares, quando comparado com estudos mais recentes. Na realidade, esta ocorrência pode ser explicada pelo fato de ser o primeiro estudo a ser incluído na análise cronológica, bem como, também, por questões metodológicas e falta de padronização à época em que ensaios clínicos desta natureza começaram a ser realizados. Nos anos subsequentes, conforme já observado, as estimativas consolidaram-se ao redor do risco relativo de 0,6, indicando, na realidade, uma maior estabilidade dos resultados dos estudos e uma redução assegurada de, aproximadamente, 40% nos eventos cardiovasculares, quando do controle dos lipídios plasmáticos em pacientes diabéticos. De qualquer maneira, podemos verificar que os respectivos intervalos de confiança encontram-se sobrepostos, de tal maneira que não poderíamos afirmar a existência de uma tendência concreta ao longo dos anos. No presente estudo, a análise do viés de publicação encontra-se prejudicada, pelo fato de havermos restrito o levantamento dos estudos, de antemão, aos estudos presentes no banco de dados da MEDLINE e Cochrane Library, e portanto publicados. De qualquer forma, considerando que os métodos disponíveis para avaliar a introdução de viés utilizam-se dos efeitos estimados e suas variâncias, e dada a relação do tamanho da

amostra com estas variâncias, é possível avaliarmos essa triplíce relação através dos gráficos assim produzidos. A única tendência observada é de que quanto menor a variância (erro padrão) maior o efeito estimado, indicando a, já assinalada, influência do tamanho da amostra nos resultados.

VII. CONCLUSÕES

O presente estudo, tendo por base a revisão sistemática da literatura existente, teve como proposta aplicar a metodologia da meta-análise para avaliar a efetividade das intervenções medicamentosas no controle dos lipídios plasmáticos para prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes de diabetes tipo 2. Em decorrência das análises efetuadas neste sentido, podemos levantar alguns pontos e tirar algumas conclusões relativas a referida intervenção .

1. A eficácia da intervenção avaliada foi fundamentada com base na análise das pesquisas realizadas nos anos mais recentes. Essa análise se propôs a realizar uma avaliação específica das intervenções medicamentosas para controle dos lipídios plasmáticos na prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2. Após uma avaliação preliminar da qualidade dos estudos revisados, calculou-se uma estimativa sumária do risco relativo da associação da exposição à intervenção, e dos efeitos mensurados, que indicaram uma redução aproximada de 39% dos eventos cardiovasculares, em pacientes diabéticos tratados com medicamentos desenvolvidos para reduzir e controlar os lipídios plasmáticos. A preconização de intervenções intensivas em fatores de risco para doenças cardiovasculares ganha, dessa forma, um reforço adicional para seu desenvolvimento e implementação.

2. Os achados dessa pesquisa sugerem que a aplicabilidade dessa intervenção em nível de prevenção primária proporcionam uma redução mais efetiva dos eventos cardiovasculares nestes pacientes. A redução das doenças cardiovasculares alcançaram valores de 45% neste nível de prevenção, enquanto a prevenção secundária atingia uma redução destes eventos, de 36%. Este fato reforça a importância das diretrizes para atuação em saúde pública, com medidas intensivas ainda em prevenção primária, de forma a evitar um posterior maior ônus, tanto clínico quanto econômico, do diabetes tipo 2 e suas complicações cardiovasculares para os indivíduos e para a sociedade.

3. Outra questão levantada por intermédio também deste estudo, diz respeito à necessidade de se realizarem estudos em localizações geográficas diversas, mas de maneira padronizada, para que possa ser verificada a existência de diferenças regionais na redução das doenças cardiovasculares, em resposta a uma atuação efetiva no controle dos lipídios plasmáticos. A partir da confirmação deste fato, os esforços deverão ser direcionados para identificar os fatores responsáveis e seus mecanismos de ação.

4. Outro aspecto também de grande importância levantado por este estudo, diz respeito à necessidade de se estabelecer os critérios e uma definição clara, explícita e padronizada, dos eventos a serem mensurados, dentro do rótulo específico de doenças cardiovasculares. Desta maneira, possibilitará uma maior precisão na atribuição dos eventos, e a consequente, posterior condição, de maior comparabilidade entre os estudos. Esses aspectos considerados, se implementados valorizariam os resultados das pesquisas, alavancando conclusões, as quais não poderão ser estabelecidas de outra forma, incentivando o desenvolvimento de novas pesquisas e, mais importante, oferecendo subsídio para tratamento mais eficaz aos pacientes.

5. A recomendação de procurar desenvolver pesquisas atentando para um tamanho mínimo de amostra populacional, que produza uma amostra mais representativa do fenômeno estudado, e consequentemente, proporcione um maior poder do teste, pode ser reforçada com base neste estudo. Particularmente, merecem um cuidado especial quanto a este aspecto, a área de avaliação da efetividade de intervenções e, especificamente, no controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em diabéticos, cujo desenvolvimento de pesquisa é relativamente recente.

6. A avaliação da efetividade de intervenções preventivas em doenças crônicas, particularmente na prevenção de complicações vasculares em diabetes tipo 2, passam a ter um estímulo adicional e ganham força em termos de justificar a sua implementação em nível de saúde pública , aglutinando dados que indiquem e comprovem seu poder efetivo de ação.
7. A aplicação da revisão sistemática da literatura e da metodologia da meta-análise para exploração de questões adjacentes a determinados temas, contribui também de forma significativa para determinar e estabelecer o “estado das artes” de objetos de estudo científico, promover a avaliação da qualidade da produção científica, levantar novas questões a serem investigadas, promover investigações preliminares e exploratórias, bem como, estimar medidas sumárias de associação.
8. Embora com limitações evidentes, particularmente do ponto de vista metodológico, o estudo de meta-análise, por meio da realização de uma análise

da heterogeneidade dos estudos, possibilita estabelecer relações de causalidade que não transpareceriam de outra forma, e levantar questões de extrema importância na área da saúde pública de uma forma geral. Por outro lado, a estimativa de uma medida sumária catalisa e incorpora todo um corpo de conhecimento que apresenta-se disperso e, por vezes, sem consistência e força suficientes para promover mudanças significativas na área da saúde.

Referências Bibliográficas

- (1993). "[The Economic Burden of Diabetes. Symposium proceedings. Paris, France, 14-15 January 1993]." Diabete Metab **19**(5 Suppl): 473-545.
- (1998). "Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association." Diabetes Care **21**(2): 296-309.
- (2001). "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)." Jama **285**(19): 2486-97.
- Abbott, R. D., R. P. Donahue, et al. (1987). "Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program." Jama **257**(7): 949-52.
- Adler, A. I., I. M. Stratton, et al. (2000). "Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study." Bmj **321**(7258): 412-9.
- Alexander, C. M., P. B. Landsman, et al. (2000). "Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease." Am J Cardiol **86**(9): 897-902.
- Aro, S., T. Kangas, et al. (1994). "Hospital use among diabetic patients and the general population." Diabetes Care **17**(11): 1320-9.

Bagust, A., P. K. Hopkinson, et al. (2001). "An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes." Diabetologia **44**(12): 2140-55.

Barrett-Connor, E. L., B. A. Cohn, et al. (1991). "Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study." Jama **265**(5): 627-31.

Basile, F. (2000). "The increasing prevalence of diabetes and its economic burden." Am J Manag Care **6**(21 Suppl): S1077-81.

Benjamin, S. M., R. Valdez, et al. (2003). "Estimated Number of Adults With Prediabetes in the U.S. in 2000: Opportunities for prevention." Diabetes Care **26**(3): 645-9.

Bhattacharyya, S. K. and B. A. Else (1999). "Medical costs of managed care in patients with type 2 diabetes mellitus." Clin Ther **21**(12): 2131-42.

Black, N. (1996). Why We Need Observational Studies to Evaluate Effectiveness of Health Care, BMJ.

Boyle, J. P., M. M. Engelgau, et al. (1999). "Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus." Am J Epidemiol **149**(1): 55-63.

- Boyle, J. P., A. A. Honeycutt, et al. (2001). "Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S." Diabetes Care **24**(11): 1936-40.
- Braxton (1995). Epidemiology of the Complications of Diabetes: Macrovascular Disease in Diabetes. Diabetes: Clinical Science in Practice. C. U. Presss. Cambridge, Cambridge University Press: 222-236.
- Brown (1990). "Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited." Patient Educ Counsel **16**: 189-215.
- Caro, J. J., A. J. Ward, et al. (2002). "Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S." Diabetes Care **25**(3): 476-81.
- Carral, F., G. Oliveira, et al. (2002). "Care resource utilization and direct costs incurred by people with diabetes in a Spanish hospital." Diabetes Res Clin Pract **56**(1): 27-34.
- Davis, T. M., H. Millns, et al. (1999). "Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29." Arch Intern Med **159**(10): 1097-103.
- Downs, J. R., M. Clearfield, et al. (1998). "Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study." Jama **279**(20): 1615-22.

Egger, M. S., G.D. and Altman, D.G. (2001). Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context, BMJ Publishing Group.

Elkeles, R. S., J. R. Diamond, et al. (1998). "Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo- controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study." Diabetes Care **21**(4): 641-8.

Field, K., M. Thorogood, et al. (1995). "Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective?" Bmj **310**(6987): 1109-12.

Gaede, P., P. Vedel, et al. (2003). "Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes." N Engl J Med **348**(5): 383-93.

Gaede, P., P. Vedel, et al. (1999). "Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study." Lancet **353**(9153): 617-22.

Geiss, L. S., W. H. Herman, et al. (1993). "Surveillance for diabetes mellitus--United States, 1980-1989." MMWR CDC Surveill Summ **42**(2): 1-20.

Georges, L. (1995). Epidemiology of the Complications of Diabetes: The Personal, Social and Economic Burden of Diabetic Complications. Diabetes: Clinical Science in Practice, Cambridge University Press: 272-278.

Goldberg, R. B., M. J. Mellies, et al. (1998). "Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators." Circulation 98(23): 2513-9.

Goodman, S. N. (1998). Meta-analysis in Health Services Research. Epidemiology and Health Services. New York, Oxford University Press: 229 - 259.

Gozzoli, V., A. J. Palmer, et al. (2001). "Economic and clinical impact of alternative disease management strategies for secondary prevention in type 2 diabetes in the Swiss setting." Swiss Med Wkly 131(21-22): 303-10.

Gozzoli, V. P., AF; Brandt, A; Spinas, GA (2000). "Economic and clinical impact of alternative disease management strategies for secondary prevention in type 2 diabetes in the Swiss setting."

Haffner, S. M., C. M. Alexander, et al. (1999). "Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study." Arch Intern Med 159(22): 2661-7.

Harris, M. I. (1998). "Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem." Diabetes Care 21 Suppl 3: C11-4.

Harris, M. I., K. M. Flegal, et al. (1998). "Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994." Diabetes Care **21**(4): 518-24.

Henderson, J. (2002). Health Economics & Policy. Ohio, South-Western.

Herman, W. H., C. M. Alexander, et al. (1999). "Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study." Diabetes Care **22**(11): 1771-8.

Hoogwerf, B. J., A. Waness, et al. (1999). "Effects of aggressive cholesterol lowering and low-dose anticoagulation on clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes: the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial." Diabetes **48**(6): 1289-94.

Huse, D. M., G. Oster, et al. (1989). "The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus." Jama **262**(19): 2708-13.

Jacobs, J., M. Sena, et al. (1991). "The cost of hospitalization for the late complications of diabetes in the United States." Diabet Med **8**(Spec No): S23-9.

Jones, D. W., L. E. Chambless, et al. (2002). "Risk factors for coronary heart disease in African Americans: the atherosclerosis risk in communities study, 1987-1997." Arch Intern Med **162**(22): 2565-71.

Kahn, B. B. and L. Rossetti (1998). "Type 2 diabetes--who is conducting the orchestra?" Nat Genet **20**(3): 223-5.

Kahn, H. A. a. S., C.T. (1989). Statistical Methods in Epidemiology. New York, Oxford University Press.

Kannel, W. B. and D. L. McGee (1979). "Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study." Jama **241**(19): 2035-8.

Kannel, W. B. and D. L. McGee (1979). "Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study." Circulation **59**(1): 8-13.

King, H., R. E. Aubert, et al. (1998). "Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections." Diabetes Care **21**(9): 1414-31.

Kothari, V., R. J. Stevens, et al. (2002). "UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine." Stroke **33**(7): 1776-81.

Kreines, K., E. Johnson, et al. (1985). "The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes." Diabetes Care **8**(3): 235-43.

Laditka, S. B., M. P. Mastanduno, et al. (2001). "Health care use of individuals with diabetes in an employer-based insurance population." Arch Intern Med **161**(10): 1301-8.

Leslie, R. R., DC (1995). Diabetes: Clinical Science in Practice, Cambridge University Press.

Lindstrom J, E. J., Valle T, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kuikaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Martikkala V, Moltchanov V, Rastas M, Salminen V, Sundvall J, Uusitupa M, Tuomilehto J (2003). "Prevention of Diabetes Mellitus in Subjects with Impaired Glucose Tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: Results From a Randomized Clinical Trial." J Am Soc Nephrol **14**: S108-S113.

Malerbi, D. A. and L. J. Franco (1992). "Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence." Diabetes Care **15**(11): 1509-16.

Melton, L. J., 3rd, P. J. Palumbo, et al. (1983). "Incidence of diabetes mellitus by clinical type." Diabetes Care **6**(1): 75-86.

Mokdad, A. H., E. S. Ford, et al. (2000). "Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998." Diabetes Care **23**(9): 1278-83.

Mokdad, A. H., E. S. Ford, et al. (2001). "The continuing increase of diabetes in the US." Diabetes Care **24**(2): 412.

Morrish, N. J., L. K. Stevens, et al. (1991). "Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics." Diabetologia **34**(8): 584-9.

- Morrish, N. J., L. K. Stevens, et al. (1990). "A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) II: Associated risk factors." Diabetologia 33(9): 542-8.
- Moss, S. E., R. Klein, et al. (1991). "Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes." Am J Public Health 81(9): 1158-62.
- Ng, Y. C., P. Jacobs, et al. (2001). "Productivity losses associated with diabetes in the US." Diabetes Care 24(2): 257-61.
- Norris, S. L., P. J. Nichols, et al. (2002). "The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review." Am J Prev Med 22(4 Suppl): 15-38.
- Norris, S. L., P. J. Nichols, et al. (2002). "Increasing diabetes self-management education in community settings. A systematic review." Am J Prev Med 22(4 Suppl): 39-66.
- Padgett, D., E. Mumford, et al. (1988). "Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus." J Clin Epidemiol 41(10): 1007-30.
- Palmer, A. J., A. Brandt, et al. (2000). "Outline of a diabetes disease management model: principles and applications." Diabetes Res Clin Pract 50 Suppl 3: S47-56.
- Petitti, D. B. (2000). Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. New York, Oxford University Press.

- Pfohl M, S. H. (2001). "Strategies for the prevention of type 2 diabetes." Exp Clin Endocrinol Diabetes **109**(2): S240-9.
- Pyorala, K., T. R. Pedersen, et al. (1997). "Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)." Diabetes Care **20**(4): 614-20.
- Renders, C. M., G. D. Valk, et al. (2001). "Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings." Cochrane Database Syst Rev **1**.
- Rubin, R. J., W. M. Altman, et al. (1994). "Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992." J Clin Endocrinol Metab **78**(4): 809A-809F.
- Rubin, R. J., K. A. Dietrich, et al. (1998). "Clinical and economic impact of implementing a comprehensive diabetes management program in managed care." J Clin Endocrinol Metab **83**(8): 2635-42.
- Rubins, H. B., S. J. Robins, et al. (2002). "Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT)." Arch Intern Med **162**(22): 2597-604.
- Ryan DH, e. a. (2003). "Diet and exercise in the prevention of diabetes." Int J Clin Pract Suppl. **134**: 28-35.

- Selby, J. V., G. T. Ray, et al. (1997). "Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population." Diabetes Care 20(9): 1396-402.
- Smith, N. L., P. J. Savage, et al. (2002). "Glucose, blood pressure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cardiovascular Health Study." J Am Geriatr Soc 50(3): 416-23.
- Sprafka, J. M., G. L. Burke, et al. (1991). "Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey." Diabetes Care 14(7): 537-43.
- Stern, M. P. (1991). "Kelly West Lecture. Primary prevention of type II diabetes mellitus." Diabetes Care 14(5): 399-410.
- Szklo, M. a. N., F.J. (2000). Epidemiology Beyond the Basics. Gaithersburg, An Aspen Publication.
- Thornton, A. and P. Lee (2000). "Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences." J Clin Epidemiol 53(2): 207-16.
- Triomphe, A. (1991). "The socio-economic cost of diabetic complications in France." Diabet Med 8(Spec No): S30-2.
- Uusitupa M, L. A., Lindstron J, Valle T, Sundvall J, Eriksson J, Tuomilchto J, (2000). "The Finnish Diabetes Prevention Study." British Journal of Nutrition 83(1).

- Valdmanis, V., D. W. Smith, et al. (2001). "Productivity and economic burden associated with diabetes." Am J Public Health **91**(1): 129-30.
- West, K. (1978). Epidemiology of Diabetes and Its Vascular Lesions. New York, Elsevier North - Holland.
- Wetterhall, S. F., D. R. Olson, et al. (1992). "Trends in diabetes and diabetic complications, 1980-1987." Diabetes Care **15**(8): 960-7.
- Williams, R., L. Van Gaal, et al. (2002). "Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes." Diabetologia **45**(7): S13-7.
- Wingard, D. L., E. Barrett-Connor, et al. (1983). "Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults." Am J Epidemiol **117**(1): 19-26.
- Wong, J. S., D. W. Pearson, et al. (1991). "Mortality in diabetes mellitus: experience of a geographically defined population." Diabet Med **8**(2): 135-9.

Apêndice I

Meta-análise: Análise da Efetividade de Intervenções Medicamentosas para Controle dos Lipídios Plasmáticos na Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Diabetes Tipo 2

Formulário de Elegibilidade dos Estudos		
1- Título	do	Estudo:
<hr/>		
<hr/>		
2- Autores:	<hr/>	
<hr/>		
3- Data	de	Publicação:
<hr/>		
4- Fonte:	<hr/>	
<hr/>		
5- Desenho	do	Estudo:
<hr/>		
6- Características Gerais dos Estudos:		
6.1. Idioma: <hr/>		
6.2. Dados Primários:	Sim ()	Não ()
6.3. Totalidade das Informações:	Sim ()	Não ()
6.4. Múltiplas Publicações:	Sim ()	Não ()
6.5. Apresentação: Resumo ☐ Relatório Preliminar ☐ Texto Completo ☐		

6.6. Tamanho da Amostra: _____

6.7. Tempo de Seguimento: _____

6.8. Estimativa dos Efeitos: Crude ☐ Adjusted ☐ Subgroups ☐

7 – Tipo de Intervenção: _____

8 – Efeitos Mensurados: _____

Dados Complementares

9 - Características Específicas dos Estudos:

9.1. Exposição - Tipo de Intervenção:

9.1.1. Definição e Descrição Completa da Intervenção

Sim () Não ()

9.1.2. Controle dos Lipídios Plasmáticos

a) Medicamentos utilizados: Sim () Não ()

b) Dose dos medicamentos: Sim () Não ()

c) Tempo de medicação: Sim () Não ()

d) Aderência à prescrição médica: Sim () Não ()

e) Antecedentes pessoais e familiares: Sim () Não ()

f) Tratamentos suplementares: Sim () Não ()

g) Nível dos lipídios plasmáticos: Sim () Não ()

9.2. Efeitos:

9.2.1. Controle Lipídios Plasmáticos: Sim () Não ()

9.2.2. Infarto do Miocárdio: Sim () Não ()

9.2.3. Angina Pectoris: Sim () Não ()

9.2.4. Doença Cerebrovascular: Sim () Não ()

9.2.5. Doenças Cardiovasculares e Fatores de Risco

a) Critério Diagnóstico Sim () Não ()

a) Tratamentos Sim () Não ()

b) Controle da pressão arterial Sim () Não ()

c) Tabagismo Sim () Não ()

d) Obesidade Sim () Não ()

e) Sedentarismo Sim () Não ()

f) Dieta / Nutrição Sim () Não ()

h) Antecedentes familiares e pessoais: Sim () Não ()

i) Severidade da doença: Sim () Não ()

9.3. Aspectos Relativos à Diabetes

a) Controle da glicemia : Sim () Não ()
(nível / severidade da doença)

b) Data do diagnóstico de diabetes: Sim () Não ()

c) Tratamento da diabetes: Sim () Não ()

d) Tipo de tratamento da diabetes: Sim () Não ()

e) Duração do tratamento diabetes: Sim () Não ()

f) Aderência à prescrição médica: Sim () Não ()

g) Monitoramento da Glicemia: Sim () Não ()

h) Tratamentos suplementares: Sim () Não ()
(dieta, atividade física, controle de obesidade, etc)

i) Antecedentes familiares e pessoais: Sim () Não ()

9.4. Outros Aspectos

a) Aspectos sociais: Sim () Não ()

b) Aspectos psicológicos: Sim () Não ()

c) Co-morbidades: Sim () Não ()

d) Indicadores: Sim () Não ()

Quais? _____

Apêndice II

Meta-análise: Análise da Efetividade de Intervenções Medicamentosas para Controle dos Lipídios Plasmáticos na Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Diabetes Tipo 2

Formulário de Avaliação de Qualidade dos Estudos		
1. Título do Estudo: _____		
2. Autores: _____		
3. Data de Publicação: _____		
4. Fonte: _____		
5. Desenho do Estudo: _____		
6. Características Gerais:		
6.1. Idioma: _____		
6.2. Dados Primários:	Sim ()	Não ()
6.3. Totalidade das Informações:	Sim ()	Não ()
6.4. Múltiplas Publicações:	Sim ()	Não ()
6.5. Apresentação: Resumo ☐ Relatório Preliminar ☐ Texto Completo ☐		
6.6. Tamanho da Amostra: _____		

6.7. Tempo de Seguimento: _____

6.8. Estimativa dos Efeitos: OR ☐ RR ☐ outros ☐

95% IC ☐ Desvio Padrão ☐ p-value ☐

Crude ☐ Adjusted ☐ Subgroups ☐

6.9. Local da realização do estudo: _____

7. A distribuição dos grupos de estudo foi randomizada?

Sim () Não () Parcial() Não referido()

8. Os critérios de inclusão e exclusão foram adequadamente relatados?

Sim() Não()

9. Procedimentos de recrutamento foram descritos?

Sim () Não()

9.1. Fontes e tipos dos casos: _____

9.2. Fontes dos controles: _____

10. Foram fornecidas as características básicas dos participantes?

	Sim	Não
Idade	☐	☐
Sexo	☐	☐
Raça	☐	☐
SES	☐	☐
Co-morbidades	☐	☐
Severidade da doença	☐	☐

11. Existem diferenças relevantes nas características da população ao início do estudo?

Sim() Não ()

12. A coleta de dados foi mascarada (cega)? Sim () Não ()

13. Foram referidas perdas no seguimento? Sim () Não ()

14. A intervenção foi bem descrita e detalhada? Sim () Não ()

15. A perspectiva da análise foi referida? Sim () Não ()

16. Os métodos de coletar dados foram adequadamente descritos?

Sim () Não ()

17. Fontes dos dados da exposição (intervenção medicamentosa):

18. Os critérios diagnósticos de identificação dos efeitos a serem mensurados foram adequadamente descritos?

Sim () Não ()

20. Foram referidos fatores de confusão? Sim () Não ()

21. Foi referida a presença de viéses? Sim () Não ()

22. Os critérios para mensuração dos efeitos foram relatados?

Sim () Não ()

23. Foram relatados os métodos para ajustamento? Sim () Não ()

24. Qual o tratamento dado aos dados ausentes?

25. Métodos utilizados para análise estatística:

Meta-análise: Análise da Efetividade de Intervenções Medicamentosas para Controle dos Lipídios Plasmáticos na Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Diabetes Tipo 2

Apêndice III - Tabela de Evidência

Tabela de Evidência												
Ensaio Clínico Randomizado												
Fonte/Autor	Ano	Localização do estudo	Intervenção:Exposição - Tratamento Medicamentoso	Grupo Controle	Efeitos Mensurados	População do Estudo	Casos Expostos	Casos Não Expostos	OR/RR	95% IC	P-value	Prevenção Primária/Secundária
Haffner et al.												
Elkeles et al.												
Goldberg et al.												
Gaede et al.												
Rubins et al.												
Pyörälä et al.												
Downs et al.												
Hoogwerf et al.												