

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia

Magnitude do efeito placebo em ensaios clínicos de agentes anti-hiperglicêmicos e insulina no diabetes - uma revisão sistemática com metanálise

Michele Barreto de Freitas

Porto Alegre, Novembro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia

Magnitude do efeito placebo em ensaios clínicos de agentes anti-hiperglicêmicos e insulina no diabetes - uma revisão sistemática com metanálise

Michele Barreto de Freitas

Dr^a Agnes Nogueira Gossenheimer

Orientadora

Profa. Dr^a. Beatriz D'Agord Schaan

Coorientadora

Porto Alegre, Novembro de 2020.

*“Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre
Quem traz na pele essa marca
Possui a estranha mania
de ter fé na vida”.*

Maria, Maria
Milton Nascimento

AGRADECIMENTOS

À minha família, que sempre foi base, amor e força. Obrigada por sempre acreditarem em mim, na minha capacidade e nos meus sonhos.

Mãe, obrigada por se fazer sempre presente, pelo apoio incondicional, por todo amor do mundo, pelas gargalhadas sem limites e por ser minha melhor amiga. Tu és a minha inspiração.

Pai, obrigada pelo teu apoio constante! Por embarcar comigo nessa jornada, literalmente, desde o início, da escolha do curso até todo o caminho que fez com que eu me apaixonasse por essa profissão.

Di, minha companheira de vida, obrigada por tanto amor, dedicação e, principalmente, por me apoiar nessa aventura. Teu amor me fortalece todos os dias.

Muel e Eloá, obrigada por somarem em posições que me deixam tão privilegiada, pois são poucas as pessoas que têm a sorte de contar com um segundo pai e uma segunda mãe. Obrigada por existirem na minha vida.

Mana e Marcelo, obrigada por acreditarem em mim, por comemorarem cada pequena vitória, por serem a parceria mais certa de qualquer passeio e por tanto amor.

Ao prof. Dr. Itabajara Vaz, à Dr^a. Gabriela Sabadin e toda equipe do laboratório de Imunologia Aplicado à Saúde Animal do Cbiot, meus sinceros agradecimentos por me acolherem e me alfabetizarem na ciência. Vocês me deram oportunidades incríveis, ampliaram meu mundo e se tornaram amigos queridos.

Agnes, obrigada pela parceria durante o TCC, pela orientação, pelos aprendizados e incentivos. E obrigada por todo conhecimento farmacêutico que tu dividiste comigo desde a primeira vez em que nos encontramos. Acho que a paixão pela farmácia nos uniu, e sou muito grata a isso.

Professora Dr^a. Beatriz Schaan, obrigada pela oportunidade de fazer parte de um grupo de pesquisa tão importante, pelos conhecimentos compartilhados e pela confiança para desenvolver esse trabalho.

Essa revisão foi completamente desenvolvida por mulheres. Então, a todas as mulheres que participaram desse trabalho: Beatriz, Agnes, Lauren, Pâmela, Roberta, Meriane, Patrícia e Gabriela, muito obrigada! Por mais mulheres como vocês na ciência.

Agradeço também à UFRGS e à Faculdade de Farmácia por me transformarem em uma pessoa melhor, pelas inúmeras oportunidades de aprendizado, formação e pela cultura plural e inclusiva. Obrigada também ao Diretório Acadêmico por estar sempre presente em todas as lutas.

Marialva, Virgínia e Rodrigo, obrigada por dividirem comigo o vasto conhecimento de vocês, o amor pelo SUS e tantos momentos divertidos. Vocês são incríveis e me inspiram todos os dias a dar o melhor de mim. Obrigada equipe da Farmácia Distrital Santa Marta, por me ensinar, me fazer rir e por ser apoio e carinho durante esse período tão difícil, que jamais imaginamos passar.

Por fim, agradeço aos amigos queridos que fizeram parte dessa incrível aventura que foi a faculdade de farmácia. Pimpetes e o Bonde da Trensurb, vocês deixaram meus dias mais felizes, as provas menos estressantes e nossas viagens de trem muito mais felizes. Priscilla, Helena e Camila, obrigada pelo carinho e amizade. Rick, meu amigo querido, obrigada por estar sempre presente, por todos os cafés, risadas e festas. Carol, Luci e Vitorinha, minhas irmãs de alma, obrigada por serem exatamente como são, por me entenderem, me ensinarem e por compartilharem tudo comigo. Obrigada por tanto amor. A todos vocês, obrigada!

Este artigo foi redigido seguindo as normas da revista Clinical and Biomedical Research (CBR), apresentadas em anexo (ANEXO A), sob a forma de artigo de revisão.

Figuras e legendas não foram enviadas em separado, mas incorporadas ao fim do texto, para facilitar a leitura dos avaliadores.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO.....	9
MÉTODOS	11
Protocolo e registro.....	11
Critérios de elegibilidade.....	11
Identificação dos estudos.....	11
Fontes de informação.....	11
Estratégia de busca.....	12
Seleção dos estudos	12
Processo de extração dos dados	12
Relação de dados extraídos.....	13
Avaliação do risco de viés.....	13
Medidas de efeito.....	13
Síntese dos resultados.....	14
Análise de subgrupo	14
RESULTADOS.....	15
Seleção dos estudos	15
Características dos estudos	15
Risco de viés dos estudos	16
Resultados dos estudos	16
DISCUSSÃO	18
AGRADECIMENTOS.....	23
CONFLITOS DE INTERESSE	23
REFERÊNCIAS	24
TABELAS.....	26
FIGURAS.....	28
ANEXOS.....	33

IDENTIFICAÇÃO

Título do manuscrito: “Magnitude do efeito placebo em ensaios clínicos de agentes anti-hiperglicêmicos e insulina no diabetes - uma revisão sistemática com metanálise”

Versão reduzida: “Magnitude do efeito placebo no diabetes – revisão sistemática”

Título em inglês: “Magnitude of Placebo Response in Clinical Trials of Antihyperglycemic Agents and Insulin in diabetes - a systematic review and metanalysis”

Nome dos autores: Michele Barreto de Freitas, Roberta de Pádua Borges, Lauren Pohlmann, Meriane Dalzochio, Pâmela Todendi, Agnes Nogueira Gossenheimer, e Beatriz D. Schaan.

Afiliação dos autores: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brasil.

Autor para correspondência: Michele Barreto de Freitas, michele.bfreitas@gmail.com

Nome do evento, localização e data de apresentação: Apresentação como trabalho de conclusão do curso de Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Farmácia (de forma online via plataforma MConf), em 09/11/2020.

RESUMO

Introdução: O placebo tem mostrado melhora em diversas doenças, por isso, o objetivo desta revisão é identificar a magnitude do efeito placebo em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) inscritas em ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Métodos: Os critérios de elegibilidade da revisão sistemática incluíram ser ECRs, mostrar comparação ao placebo, ter participantes com DM2 e como desfecho primário alterações da hemoglobina glicada (HbA1c) em relação à linha de base. Metanálise foi realizada tendo como medida de efeito a mudança da HbA1c em relação à linha de base. Exploração da heterogeneidade foi realizada considerando tempo de seguimento, via de administração, forma farmacêutica e ano de publicação.

Resultados: A metanálise evidenciou aumento da média de HbA1c em relação à linha de base de 0,14% (IC95%: 0,06; 0,23). Houve diferença significativa entre os tempos de seguimento ($P < 0,0001$) e entre as vias de administração ($P: 0,0143$), com aumento de HbA1c na via oral [0,15% (IC95%: 0,07; 0,23)] mas não na parenteral [-0,07% (IC95%: -0,23; 0,09)]. A análise da forma farmacêutica evidenciou aumento na média de HbA1c de 0,11% (IC95%: 0,001; 0,21) para comprimido mas não para solução injetável [-0,07% (IC95%: -0,23; 0,09)] para solução injetável. A metaregressão do ano de publicação mostrou que a HbA1c vem aumentando menos ao longo dos anos. ($P: 0,01$)

Conclusão: Há aumento do efeito placebo ao longo dos anos. Análises evidenciaram tendência de maior resposta quando o placebo é administrado de forma injetável. O tempo de seguimento evidenciou estar associado a maior resposta ao placebo, mas serão necessários mais estudos para melhor entendimento.

Palavras-chave: Efeito Placebo; Diabetes Mellitus; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Placebo has shown improvement in several diseases, so the purpose of this review is to identify the magnitude of the placebo effect in people with type 2 diabetes mellitus (DM2) enrolled in randomized controlled trials (RCTs).

Methods: The eligibility criteria for the systematic review included being RCTs, showing comparison to placebo, having participants with DM2 and as a primary outcome alterations of glycated hemoglobin (HbA1c) in relation to the baseline. Meta-analysis was carried out with the effect of changing HbA1c in relation to the baseline. Exploration of heterogeneity was performed considering the follow-up time, route of administration, pharmaceutical form and year of publication.

Results: The meta-analysis showed an increase in the average of HbA1c in relation to the baseline of 0.14% (95% CI: 0.06; 0.23). There was a significant difference between follow-up times (p-value <0.0001) and between administration routes (p-value: 0.0143), with an increase in HbA1c in the oral route [0.15% (95% CI: 0.07-0.23)] but not in parenteral [-0.07% (95% CI: -0.23; 0.09)]. The analysis of the pharmaceutical form showed an increase in HbA1c of 0.11% (95% CI: 0.001; 0.21) but not when solution injectable [-0.07% (95% CI: -0.23; 0.09)]. The metaregression of the year of publication showed a significant downward trend (p = 0.01) of the increase in HbA1c in relation to the baseline.

Conclusion: There is an increase in the placebo effect over the years. Analyzes showed a tendency towards greater response when the placebo is administered by injection. The follow-up time showed that it may be important for the response to the placebo, but further studies will be needed for a better understanding.

Keywords: Placebo Effect; Diabetes Mellitus, Systematic Review.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia com alta prevalência mundial¹, estima-se que serão 415 milhões de pessoas com diabetes até o ano de 2040, sendo a maioria vivendo em países de baixa a média renda². O controle glicêmico está relacionado à redução da ocorrência de complicações micro e macrovasculares^{3,4}. Portanto, as equipes de saúde que cuidam de pessoas com diabetes têm como meta manter o nível glicêmico dos pacientes o mais próximo do normal possível, isto é, hemoglobina glicada (HbA1c) menor que 7%, considerando as condições clínicas do paciente e outras comorbidades⁵. Para tal, o tratamento inclui mudanças no estilo de vida, uso de agentes anti-hiperglicêmicos e ou insulina⁵. A base destas recomendações foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), que compararam as intervenções citadas a intervenções placebo.

O clássico estudo de Beecher⁶ mostrou que nem sempre só o tratamento com medicamentos leva a resultados positivos: em diversas condições de saúde como dores pós-cirúrgicas, cefaleia e ansiedade, o efeito placebo é capaz de levar a melhorias sintomáticas eventualmente semelhantes à terapia índice. É plausível admitir que o mesmo possa ocorrer nas terapias para o diabetes⁷. O uso do termo placebo aparece em 1811, relacionando-o ao ato de agradar o paciente. Alguns autores acreditavam que o placebo fosse um medicamento inativo sem capacidade de trazer benefícios físicos aos pacientes, embora com ação psicológica importante, e outros o tratavam como forma de acalmar aqueles pacientes que exigem algum tratamento. A partir de 1977 já se aceitava a ideia de que o placebo pudesse, ainda sem ter ação farmacológica, produzir um efeito terapêutico⁸. Conceito mais moderno indica que o placebo pode ser entendido como o efeito das expectativas positivas do paciente em relação à sua saúde, sendo essa, ampla e diversa, incluindo desde condições psiquiátricas até dor, onde essa resposta pode se mostrar inclusive semelhante ao tratamento ativo. No entanto, há casos também em que pacientes de grupos placebo interrompem suas participações em estudos em função de, por exemplo, efeitos colaterais, sugerindo um efeito oposto, o chamado nocebo, que seria o resultado das expectativas negativas do paciente⁹. Por isso, se faz importante ampliar o conhecimento

a respeito dos efeitos do placebo, uma vez que esse conhecimento é de extrema importância para a pesquisa clínica, principalmente na avaliação de eficácia de novas drogas¹⁰ que possam vir a melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com diabetes.

Embora haja publicações demonstrando resultados de placebo em diversas condições de saúde, esse efeito no diabetes tem sido pouco estudado. Já foi demonstrado que o efeito placebo é mensurável em intervenções com pessoas com diabetes e que se trata de uma resposta crescente ao longo dos anos⁷. No entanto, essa análise focou somente em estudos de um banco de dados e publicados em curto período de tempo (1999 a 2015). Outra publicação buscou entender melhor o efeito placebo de acordo com etnia no diabetes, o que mostrou não haver diferenças¹⁰. Dessa forma, diante dos indícios de respostas ao placebo no diabetes, dos poucos estudos avaliando esse efeito, e da crescente prevalência da doença², entende-se necessários novos estudos a respeito. O objetivo desta revisão sistemática foi identificar a magnitude do efeito placebo em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 incluídas em ensaios clínicos randomizados realizados para avaliar a eficácia de intervenções medicamentosas, e mensurar seu impacto clínico ao longo do tempo. Além disso, avaliar também se a forma farmacêutica do placebo, sua via de administração, tempo de seguimento do estudo ou o ano de sua publicação podem estar relacionados a essas respostas. Nossa hipótese é de que assim como ocorre em outras condições de saúde, os pacientes com DM 2 também experimentem em algum nível o efeito placebo.

MÉTODOS

Protocolo e registro

Trata-se de uma revisão sistemática desenvolvida com base no Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses: The PRISMA Statement¹¹ e registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (Prospero) através do número CRD42020172797 em 15/10/2020.

Critérios de elegibilidade

Os estudos elegíveis tiveram como critérios de inclusão ser ECRs realizados para avaliar a eficácia de intervenções medicamentosas, mostrar comparação ao placebo, contar com participantes com diagnóstico de DM 2, ter como desfecho primário mudanças da HbA1c em relação à linha de base, tempo de seguimento mínimo de 12 semanas e ser publicado em língua inglesa, espanhola ou portuguesa.

Foram excluídos os estudos que continham no grupo placebo um medicamento de base, ainda que o mesmo medicamento fosse usado também no grupo intervenção, a fim de evitar interferências a respeito do efeito placebo, sub análises de ECRs já publicados, *letters* e outros tipos de estudos.

Identificação dos estudos

Fontes de informação

Foi realizada pesquisa em bancos de dados eletrônicos sem restrição quanto ao período de publicação. A última busca foi realizada em novembro de 2019 e contemplou as seguintes bases: Pubmed, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Estratégia de busca

A busca foi realizada em inglês utilizando os descritores: ‘randomized controlled trial’, ‘placebo’, ‘acarbose’, ‘metformin’, ‘glyburide’, ‘sulfonylurea compounds’, ‘glicazide’, ‘chlorpropamide’, ‘thiazolidinediones’, ‘insulin’, “pramlintide”, “alogliptin”, “glimepiride”, “tolbutamide”, “exenatide”, “dapagliflozin”, “vildagliptin”, “sitagliptin”, “repaglinide”, “nateglinide”, “meglitinide” e ‘type 2 diabetes mellitus’ e também seus respectivos termos relacionados, a fim de obter o maior número possível de resultados. A estratégia de busca utilizada no Pubmed está disponível no Anexo B.

Seleção dos estudos

Considerando os critérios de inclusão, os artigos encontrados através da busca nos bancos de dados selecionados foram avaliados em duas etapas: primeiramente através da leitura de seus títulos e resumos, utilizando o *software EndNote* por duas duplas de revisores (M.B.F, L.P, R.P.B e M.D). Na etapa seguinte, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e considerados elegíveis ou não-elegíveis para a revisão sistemática também por duas duplas de revisores (M.B.F, P.T. e R.P.B, M.D) em duplicata. Em ambas as etapas um terceiro revisor (A.N.G) foi consultado para os casos de desacordo. O coeficiente *kappa* de Cohen foi utilizado para calcular a concordância entre os revisores e interpretado conforme literatura especializada¹².

Processo de extração dos dados

Através de ficha clínica elaborada previamente pelos autores, dois revisores independentes (M.B.F e R.P.B) realizaram a extração dos dados. Na fase de comparação desses dados em duplicata, o terceiro revisor (A.N.G) deliberou sobre as discordâncias. Em alguns casos, os autores foram contatados para obtenção de dados, porém, para os casos em que não houve retornos, os estudos foram excluídos.

Relação de dados extraídos

Os dados extraídos de cada estudo compuseram três blocos: 1 – características básicas dos estudos e da população: localidade (continente), ano de coleta dos dados, idade média e faixa etária, sexo e tempo de diagnóstico de diabetes. 2 - dados para análises de qualidade: seis domínios para análise do risco de viés (geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamentos dos avaliadores, dados de desfecho incompletos e relato seletivo). 3 – características dos estudos referentes ao desfecho e outras análises: tamanho amostral no início e no fim do estudo, tempo de seguimento, medicamento comparativo, classe farmacêutica, via de administração e forma farmacêutica, hemoglobina glicada no início e final acrescido de desvio padrão e delta da hemoglobina glicada, acrescido de erro padrão e limites do intervalo de confiança.

Avaliação do risco de viés

Com a utilização da ferramenta da *Cochrane Collaboration*, inserida no *software Review Manager*” (versão 5.3) a avaliação do risco de viés foi feita em todos os artigos incluídos na revisão. Dessa forma, em duplicata, dois revisores (M.B.F e R.P.B) avaliaram a metodologia aplicada para os ítems: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e profissionais, bem como dos avaliadores do desfecho, desfechos incompletos, relatos de desfechos seletivos e outras fontes de viés. Para os casos de desacordo o terceiro revisor (A.N.G) foi consultado.

Medidas de efeito

A medida utilizada foi a mudança da HbA1c em relação a linha de base. Quando não disponível, foi calculada considerando os valores médios da linha de base e do seguimento. Nestes casos o erro padrão foi calculado considerando correlação zero entre as medidas da linha de base e seguimento. Quando mais de um seguimento estava disponível foi considerado os resultados do maior seguimento.

Síntese dos resultados

Foram realizadas análises narrativas e quantitativas para descrição dos resultados. A metanálise foi realizada no *software RStudio* utilizando modelo de efeitos aleatórios com estimador *DerSimonian* e *Laird* para a variabilidade entre os estudos e o método da variância inversa para o cálculo da estimativa sumária. Os resultados foram apresentados usando *forest plots* com valores combinados, IC de 95% e intervalo de predição de 95%.

A heterogeneidade entre os estudos foi medida com a estatística I^2 , o teste Q *Cochran* e o intervalo de predição. O intervalo de predição auxilia na avaliação da heterogeneidade uma vez que apresenta a variabilidade na unidade da medida de efeito. Além disso, foram considerados subgrupos de acordo com a forma farmacêutica do placebo, via de administração e tempo de intervenção.

Análise de subgrupo

Exploração da heterogeneidade entre os estudos esperada foi realizada considerando tempo de seguimento (metaregressão e subgrupos de tempo), via de administração (oral ou parenteral), forma farmacêutica (comprimido ou solução injetável) e ano de publicação (metaregressão).

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca nas bases eletrônicas de dados retornou um total de 15.250 estudos, sendo 6.404 via Pubmed, 854 artigos da base BVS e 7.992 via Embase. Destes, 1.599 estudos foram excluídos por serem duplicados, restando 13.651 estudos para análise nas etapas posteriores. Foram realizadas triagem em forma de leitura de títulos e resumos dos 13.651 estudos, dos quais 12.260 foram excluídos. Nesta etapa, a seleção dos artigos demonstrou concordância moderada entre os revisores ($k = 0,44$. IC95%: 0,33; 0,56). Ao todo, 1.391 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, na fase identificada como elegibilidade, também com concordância moderada entre os revisores ($k = 0,51$. IC95%: 0,38; 0,64) e, destes, 91 foram incluídos na revisão sistemática. O fluxo da revisão em cada etapa é descrito em detalhes na figura 1.

Características dos estudos

Dos 15.250 estudos retornados na pesquisa inicial, 91 ECRs apresentavam todos os critérios de inclusão da revisão. Destes, quatro estudos não expuseram a quantidade de pacientes incluídos e um não citou a média de idade dos participantes, totalizando então 8233 participantes com média de idade variando de 47 a 72 anos. Entre os estudos que trouxeram a informação, o tempo médio de diagnóstico de DM variou entre 0,5 e 8,6 anos.

Apesar de muitos estudos não citarem o ano em que suas pesquisas foram realizadas, entre os que citaram, 1989 e 2015 é o intervalo de tempo que a revisão contempla. Já o período em que essas pesquisas foram realmente publicadas é um pouco mais abrangente, datando de 1988 a 2018.

As características de cada estudo incluído na revisão foram descritas na Tabela 1.

Risco de viés dos estudos

A análise do risco de viés é apresentada na Figura 2. Contemplando os sete domínios para essa análise, observou-se que nenhum dos estudos incluídos na revisão demonstrou baixo risco de viés para todos os critérios avaliados. A geração de sequência aleatória e ocultação de alocação, ambos avaliando viés de seleção, mostraram baixo risco de viés somente em 36,56% e 30% dos estudos, respectivamente. A maior parte dos estudos, 90%, foi classificada com risco incerto de viés no domínio que avalia o cegamento dos avaliadores dos desfechos, uma vez que pouquíssimos autores descreveram esse item. Somente três estudos demonstraram alto risco de viés para o domínio desfechos incompletos, que avalia a descrição completa das perdas ao longo do estudo. As informações completas, com as sinalizações dos vieses para cada estudo, estão disponíveis na figura 3, Anexo C.

Resultados dos estudos

Ao todo, 91 estudos foram incluídos na metanálise, e somente os dados referentes aos grupos placebo foram analisados. A Figura 4, mostra que ao fim dos períodos de seguimento dos estudos houve aumento significativo (p-valor: 0,001), em relação à linha de base, da HbA1c [média de 0,14% (IC95%: 0,06; 0,23)]. Porém, a heterogeneidade entre os estudos foi alta (I^2 : 97%; τ^2 : 0,1198; p-valor: 0 e IP95%: -0,55; 0,83) nos indicando que a seleção de estudos conta com populações distintas onde o efeito placebo é experimentado de forma diferenciada entre elas.

O tempo de seguimento não mostrou padrão comportamental linear com aumento ou redução da HbA1c nesses estudos (Figura 5A). Contudo, foi evidenciado uma diferença significativa entre os grupos (p-valor <0,0001), embora o tamanho amostral não seja suficiente para apontar quais as diferenças entre os tempos.

As vias de administração citadas foram a parenteral (todas aplicações subcutâneas) e oral. E a análise (figura 5B) mostrou diferença significativa entre as duas vias (p-valor: 0,0143), com aumento significativo de HbA1c na via oral [0,15 (IC95%: 0,07-0,23)], mas sem esse aumento na via parenteral [-0,07 (IC95%: -0,23; 0,09)].

Análise da forma farmacêutica (figura 5C) evidenciou aumento de HbA1c de 0,11 (IC95%: 0,001; 0,21) quando comprimido e redução, embora não estatisticamente significativa, quando a forma farmacêutica foi solução injetável [-0,07 (IC95%: -0,23; 0,09)]. Com isso, a análise indica tendência de aumento de efeito placebo quando a forma é solução injetável, mas ainda sem redução significativamente estatística de HbA1c.

A metaregressão (Figura 6A) mostra tendência decrescente significativa (p=0,01) no aumento da HbA1c em relação à linha de base. Essa tendência pode ser melhor interpretada com base nas estimativas (Figura 6B) e previsões (Figura 6C) apresentadas por ano de publicação.

Estima-se, por exemplo, que o aumento médio de HbA1c foi de 1,54% (IC95%: 1,14; 1,94) em 1988 e que, através de uma tendência linear, caiu para 1,02 (IC95%: 0,89; 1,15) em 2018. Ainda, os intervalos de predição apresentam a variação estimada do aumento de HbA1c entre as diferentes populações. Observa-se que o aumento de HbA1c predito era de 1,54 (IP95%: 0,49; 2,59) e baixou para 1,02 (IP95%: 0,37; 1,66).

DISCUSSÃO

O objetivo dessa revisão sistemática foi identificar a magnitude do efeito placebo em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 incluídas em ensaios clínicos randomizados e buscar novas evidências para esse tema pouco estudado. Nossa hipótese, era de que, assim como ocorre com pessoas com outras condições de saúde, as pessoas com diabetes também experimentem em algum nível esse efeito. A literatura nos indica diversas condições de saúde exibindo não só a experimentação desse efeito, como também um padrão de aumento ao longo do tempo^{7,13}.

No entanto, nossa metanálise inicial não demonstrou um aumento de resposta ao placebo, medido através das médias de HbA1c (Figura 3), pelo contrário, apontou aumento médio de 0,14% (IC95%: 0,06; 0,23) de HbA1c. Esse resultado pode indicar que o efeito placebo pode variar de acordo com a doença. Como já citado pela literatura¹⁴, há estudos que supõem que o placebo beneficia manifestações sintomáticas mas que, de fato, não altera a fisiopatologia da doença, como por exemplo nos casos de câncer, em que o placebo não reduz tamanho de tumor, mas sim sintomas colaterais ao tratamento como enjojo e fadiga.

Essa análise também identificou alta heterogeneidade (I^2 : 97%; τ^2 : 0,1198; p-valor: 0 e IP95%: -0,55; 0,83) entre os estudos incluídos na revisão, mostrando que há populações distintas entre os estudos e que suas respostas ao placebo são também distintas, algumas experimentando aumento e outras a redução do efeito placebo. Em função dessas populações distintas, buscou analisar se havia algum padrão de comportamento do efeito placebo entre elas, através das análises de subgrupo.

Ao analisarmos a relação do tempo de seguimento dos estudos com a resposta ao placebo, observamos que há diferença significativa entre os grupos, embora ainda não saibamos identificar entre quais deles. Ou seja, diferentemente do que temos de evidência⁷ o tempo de seguimento pode estar

influenciando a resposta ao placebo, no entanto, precisaríamos de mais estudos para entender essa influência, pois se comparássemos dois a dois, por exemplo, haveria perda de poder estatístico.

O fator tempo de seguimento pode estar também relacionado com a relação de cuidado dos pesquisadores com os pacientes. Pois, mais ou menos tempo sendo cuidado e recebendo atenção em saúde dos pesquisadores, pode motivar e gerar expectativas positivas. Uma vez que, uma abordagem focada no cuidado e empatia seja responsável por adaptações psicossociobiológicas ligadas ao efeito placebo¹⁵.

Da mesma forma, pode-se esperar que o contrário também ocorra, em situações em que a relação não se desenvolve de forma tão positiva ao longo do tempo de seguimento, poderia haver possibilidade de gerar expectativas negativas, possíveis causadoras do efeito nocebo. Situações na prática clínica demonstram isso em relatos como o de pacientes portadores de resfriados que relatam sintomas mais graves e com duração mais longas quando não percebem empatia em seus médicos¹⁶.

Como a resposta ao placebo é um fenômeno complexo, com muitas variáveis¹⁴, análises a respeito da forma farmacêutica e da via de administração também foram realizadas. Não foi observado diferenças entre as formas farmacêuticas comprimidos e/ou cápsulas versus solução injetável (P: 0,0630). Mas foi evidenciado diferença entre as vias orais e parenterais (p-valor: 0,0143), e embora a redução média de HbA1c nesses subgrupos não seja estatisticamente significativa, observa-se uma tendência de que haja maior efeito placebo quando a administração é mais invasiva.

Portanto, aparentemente, quando o placebo é administrado por via parenteral, parece funcionar melhor para alguns pacientes^{8,17}. E, embora haja essa evidência também em outras situações de saúde, no caso dessa revisão obtivemos poucos estudos onde a intervenção era de administração parenteral, sendo necessários mais estudos para analisar esse comportamento.

Cefaleia, dor pós cirúrgica, ansiedade⁶, doença de Parkinson¹⁸ e dores neuropáticas¹³ são exemplos de condições de saúde que demonstraram fazer parte do fenômeno de aumento da resposta ao placebo ao longo dos anos. E, embora já contemos com algumas evidências^{7,10}, sabe-se pouco sobre esse comportamento no diabetes tipo 2. A sub-análise sobre o ano de publicação corrobora com as evidências anteriores no sentido de identificar que ao longo do tempo a resposta ao placebo vem aumentando nos ensaios clínicos que envolvem pacientes com diabetes, pois evidenciou tendência decrescente de HbA1c ao longo do tempo (p-valor: 0,01), totalizando redução de 0,5% em HbA1c do primeiro ao último ano de publicação dos artigos analisados. No entanto, cabe ressaltar que também foi evidenciado que as reduções de HbA1c, embora clinicamente importantes, ainda são de ordem positiva, ou seja, as médias aumentaram menos ao longo do tempo. Esses resultados também confirmam evidências anteriores⁷ que em grupos controle onde o placebo é administrado sozinho (sem nenhum medicamento de base) a média de HbA1c não parece piorar.

O fato da resposta ao placebo estar aumentando ao longo do tempo, pode ser explicada por teorias que vão desde a melhora nos desenhos e execução dos ensaios clínicos randomizados⁷ até o aumento da publicidade envolvendo medicamentos e do tempo de seguimento dos ensaios clínicos¹³. É fato que, a partir do ano 2000, o número de ensaios clínicos aumentou consideravelmente mais do que em décadas anteriores¹⁹ e, com isso, vemos também aumento de investimento em pesquisa, e expansão dos ensaios clínicos pelo mundo, para acessar maiores contextos populacionais²⁰. Somado a isso, fatores regulatórios também entram em ação nos grandes sítios de pesquisa, delineando as boas práticas envolvendo pesquisa com seres humanos e melhorando a execução dos ensaios, como por exemplo as diretivas 2001/20/CE e 2003/94/CE na Europa e a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para alinhar centros da União Europeia, Japão e Estado Unidos²¹.

Fatores econômicos, regulatórios e culturais buscam indicar suposições de como o passar dos anos evidenciou o aumento do efeito placebo nos ensaios clínicos randomizados. Na base disso tudo, podemos supor também que haja maior visibilidade dos fatores individuais dos pacientes, como a esperança de melhora, condicionamento e suas preferências pessoais. Um estudo²² realizado sobre antecipação e experiência da dor conseguiu mostrar, por ressonância magnética, que quando os participantes eram informados de que receberiam a pomada analgésica antes de um estímulo de dor, áreas de seus cérebros ligadas à percepção da dor tinham menor atividade, e eles sentiam alívio da dor. Da mesma forma, se recebiam a informação contrária, de que a pomada era sem a substância ativa, as mesmas áreas mostravam mais atividade. No entanto, ambos os grupos receberam pomada placebo, indicando o quanto a expectativa de cura ou melhora é importante para a resposta ao placebo. Da mesma forma, o condicionamento também pode acabar por gerar uma resposta maior ao placebo. Ensaios para testagem do placebo na analgesia mostraram que a expectativa do alívio da dor é tão complexa a ponto de conseguir interagir a níveis neuroquímicos para gerar efeito analgésico específico. Além disso, o mesmo estudo aponta a capacidade de aprendizado ligada à resposta ao placebo, onde subsistemas específicos já condicionados ao recebimento do analgésico, ativavam esse aprendizado ao receber um placebo e desencadeava a analgesia. Recentemente, entidades especializadas como a Associação Americana de Diabetes (ADA) e Associação Europeia para estudos em Diabetes (EASD) passaram a valorizar mais as questões subjetivas no tratamento do DM2, indo além das metas e valores padronizados, recomendando ações que colocam o paciente no centro do sistema de atenção, focando num modelo de cuidado que respeita e inclui as preferências e necessidades individuais dos pacientes, levando à melhora clínica com mais rapidez e satisfação do paciente e da equipe de saúde²³.

Com poucos estudos avaliando o efeito placebo no diabetes tipo 2^{7,10}, esta revisão conseguiu englobar um número maior de estudos ao não restringir um período de publicação. Também preferiu-se focar apenas nos estudos onde o braço placebo não recebia nenhum medicamento de base, mesmo que o

mesmo fosse administrado também no braço de tratamento. Pois, uma vez que, a evidência anterior⁷ mostrou resposta ao placebo maior em análises onde o placebo era acompanhado de medicamento de base, buscou-se evitar um possível ruído nas análises atuais.

Como limitações, percebeu-se que a falta de informações claras quanto à metodologia dos estudos incluídos na revisão se fez muito presente, principalmente nos itens que avaliaram o viés de seleção, como resultado, muitos artigos foram julgados com risco incerto de viés nesse critério. Assim como a falta de informações quanto ao método laboratorial para medida da HbA1c. Também não foi possível localizar um número razoável de estudos que haviam sido identificados nas buscas iniciais, possivelmente em função de uma estratégia de busca que não previu a retirada de resumos de congressos, pôsteres e afins. Além disso, a quantidade de dados faltantes nos estudos incluídos na revisão demonstra mais um fator limitante do estudo, bem como a limitação as restrições de idioma, que só incluíram inglês, português e espanhol.

Diante disso, esta revisão conseguiu identificar e corroborar com a evidência anterior de que há um aumento do efeito placebo ao longo dos anos de publicação entre os ensaios clínicos que envolvem pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, esse fator ano de publicação ainda merece ser mais explorado para identificar a relação com o efeito placebo. Também foi possível identificar que, possivelmente, a forma e via de administração influenciam a resposta ao placebo, com tendência de maior resposta quando o placebo é administrado de forma mais invasiva. E por fim, o tempo de seguimento dos estudos evidenciou que pode ser fator importante para explicar o comportamento de resposta ao placebo, mas serão necessários mais estudos para um melhor entendimento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a professora Patricia Ziegelmann pela participação nesse trabalho.

Esta revisão sistemática é parte integrante de um projeto assistido pelo PROGRAMA DE BOLSAS DE FIXAÇÃO DE DOUTORES - DOCFIX - FAPERGS/CAPES.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Telo GH, Cureau FV, De Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: A systematic review with meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):1–13.
2. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10085):2239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L SC. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S1–212.
6. Beecher HK. The Powerful Placebo. *J Am Med Assoc*. 1955;159(17).
7. Khan A, Fahl Mar K, Schilling J, Brown WA. Magnitude and Pattern of Placebo Response in Clinical Trials of Oral Antihyperglycemic Agents: Data From the Food and Drug Administration 1999–2015. *Diabetes Care*. 2018;41(May):dc171316.
8. Merigui MAB, Ollita I, Garcia TR. Efeito Placebo - Implicações para assistência e o ensino de enfermagem. *Rev esc Enf USP*. 1989;23(2):83–93.
9. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020;382(6):554–61.
10. Guo W, Nie L, Wang XR, Xu ML, Yang WJ, Gao XY, et al. Comparison of Placebo Effect between Asian and Caucasian Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(13):1605–12.
11. Moher D LA, Tetzlaff J, Altman D, Group T prisma. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
12. Miot HA. Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras*. 2016;15(2):89–92.
13. Tuttle AH, Tohyama S, Ramsay T, Kimmelman J, Schweinhardt P, Bennett GJ, et al. Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain. *Pain*. 2015;156(12):2616–26.
14. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;149(1):26–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.034>
15. Blasini M, Peiris N, Wright T, Colloca L. The Role of Patient–Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. *Int Rev Neurobiol*. 2018;139:211–31.

16. Rakel D, Barrett B, Zhang Z, Hoeft T, Chewning B, Marchand L, et al. Perception of Empathy in the Therapeutic Encounter: Effects on the Common Cold. *Patient Educ Couns*. 2011;85(3):390–7.
17. De Craen AJM, Tijssen JGP, De Gans J, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol*. 2000;247(3):183–8.
18. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson's disease. *Focus Park Dis*. 2011;22(1):22–4.
19. Petryna A. Experimentalidade: ciência, capital e poder no mundo dos ensaios clínicos. *Horizontes Antropológicos*. 2011;17(35):127–60.
20. De Oliveira RR, Viana ALDÁ. Global expansion of clinical trials: Innovation and interaction. *Cad Saude Publica*. 2019;35(11):1–14.
21. Luz FAGQ. *Ensaio Clínico : Evolução Regulamentar*. 2016;3–59.
22. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* (80-). 2004;303(5661):1162–7.
23. Fritzen K, Stautner C, Schnell O. Patient-centred care in type 2 diabetes mellitus – Key aspects of PDM-ProValue are reflected in the 2018 ADA/EASD consensus report. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;158:107897. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107897>

TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo/Ano	Continente	N	Idade (anos)	Tempo com DM2 (anos)	Tempo de seguimento
Agarwal et al. (2018)	Ásia	77	48,90	NI	16 meses
Aronoff et al. (2000)	América	27	53,70	NI	26 meses
Aschner et al. (2006)	Multicêntrico	244	54,30	4,60	24 meses
Bailey et al. (2012)	Multicêntrico	68	53,50	1,10	24 meses
Barnett et al. (2012)	Multicêntrico	64	56,70	NI	18 meses
Barzilai et al., 2011	América	91	72,10	7,00	24 meses
Bautista et al., 2003	América	18	50,70	5,70	14 meses
Buchanan et al., 1988	Europa	11	57,60	4,21	16 meses
Buse et al., 2005	Multicêntrico	115	50,40	2,30	24 meses
Chan et al., 1998	Ásia	62	54,00	2,10	24 meses
Chen et al., 2015	Ásia	94	54,10	NI	24 meses
Chiasson et al., 2001	América	82	57,70	5,10	36 meses
Chou et al., 2012	Multicêntrico	134	55,40	4,90	26 meses
Coniff et al., 1994	NI	98	55,60	3,00	24 meses
Coniff et al., 1995b	NI	64	54,00	5,00	16 meses
Coniff et al., 1995a	NI	52	56,30	5,50	24 meses
Dejager et al., 2006	Multicêntrico	94	52,20	1,60	24 meses
Del Prato et al., 2011	Multicêntrico	163	54,40	NI	24 meses
Fernandez et al., 2011	América	7	54,00	3,10	16 meses
Ferrannini et al., 2010	Multicêntrico	75	52,70	0,50	24 meses
Ferrannini et al., 2013	Multicêntrico	NI	58,00	NI	12 meses
Fischer et al., 1998	Multicêntrico	81	52,70	2,00	24 meses
Fonseca et al., 2012	Multicêntrico	113	54,10	1,40	12 meses
Fonseca et al., 2013	Multicêntrico	58	53,40	4,64	12 meses
Frederich et al., 2012	Multicêntrico	68	55,60	1,70	24 meses
Gantz et al., 2017	Ásia	82	61,00	8,60	24 meses
Garber et al., 2002	América	NI	55,40	2,76	20 meses
Goldberg et al., 1996	NI	59	60,40	6,00	20 meses
Goldberg et al., 1998	América	33	56,40	5,10	14 meses
Grunberger et al., 2012	Multicêntrico	30	55,00	3,90	12 meses
Gupta et al., 2017	Ásia	28	48,70	NI	76 meses
Haak et al., 2012	Multicêntrico	65	55,70	NI	24 meses
Hanefeld et al., 1991	Europa	47	59,00	5,83	12 meses
Hanefeld et al., 2000	Europa	48	57,40	5,40	24 meses
Hanefeld et al., 2007	Europa	107	55,90	3,30	12 meses
Herz et al., 2003	Multicêntrico	96	58,00	1,45	16 meses
Hoffmann et al., 1994	Europa	30	56,90	1,00	24 meses
Home et al., 2017	Multicêntrico	164	57,00	5,70	24 meses
Hong et al., 2016	Ásia	34	57,93	4,59	24 meses
Horton et al., 2000	NI	NI	59,60	4,60	24 meses
Horton et al., 2004	NI	98	59,00	4,20	24 meses
Hotta et al., 1992	Ásia	17	47,90	4,80	24 meses
Inagaki et al., 2013	Ásia	65	57,70	NI	12 meses
Inagaki et al., 2014a	Ásia	93	58,20	5,63	24 meses

Tabela 1. Continuação

Inagaki et al., 2014b	Ásia	67	61,60	6,00	24 meses
Inagaki et al., 2015	Ásia	50	62,00	7,54	12 meses
Iwamoto et al., 2010	Ásia	73	60,20	6,40	12 meses
Ji et al., 2014	Ásia	127	49,90	1,30	24 meses
Ji et al., 2016a	Ásia	117	53,60	1,10	26 meses
Ji et al., 2016b	Ásia	157	52,20	NI	24 meses
Johnston et al., 1998	América	NI	68,50	7,00	56 meses
Josse et al., 2003	NI	94	70,30	4,80	52 meses
Jung et al., 2014	Ásia	34	54,42	3,55	12 meses
Kadowaki et al., 2013	Ásia	80	58,50	5,80	12 meses
Kadowaki et al., 2014	Ásia	109	58,70	NI	12 meses
Kaku et al., 2013a	Ásia	48	58,80	6,41	12 meses
Kaku et al., 2013b	Ásia	54	58,40	4,74	24 meses
Kaku et al., 2014	Ásia	87	60,40	5,29	12 meses
Kaku et al., 2015	Ásia	65	61,10	6,66	24 meses
Kashiwagi et al., 2014b	Ásia	67	58,30	5,90	16 meses
Kashiwagi et al., 2014a	Ásia	69	55,20	6,30	12 meses
Kawamori et al., 2012	Ásia	80	59,70	NI	12 meses
Kikuchi et al., 2008	Ásia	72	60,40	7,10	12 meses
Kim et al., 2014	Ásia	58	54,72	4,90	24 meses
Kong et al., 2011	Ásia	32	54,00	5,85	12 meses
Kumar et al., 1996	Europa	NI	57,00	7,00	12 meses
Lebovitz et al., 2001	América	113	59,00	4,60	26 meses
Leutenegger et al., 1997	Europa	NI	60,00	6,00	16 meses
List et al., 2009	América	44	53,00	NI	12 meses
Marcinak et al., 2017	Multicêntrico	NI	53,10	3,05	24 meses
Meneilly et al., 2000	NI	23	70,00	NI	52 meses
Miyagawa et al., 2015	Ásia	63	57,70	6,30	26 meses
Miyazaki et al., 2002	NI	11	58,00	NI	26 meses
Mohan et al., 2009	Ásia	169	50,90	1,90	18 meses
Moretto et al., 2008	Multicêntrico	77	53,00	1,00	24 meses
Moses et al., 2001	NI	97	57,40	3,07	12 meses
Nino et al., 2018	Ásia	77	57,30	6,70	24 meses
Pan et al., 2012	Ásia	274	51,60	1,20	24 meses
Park et al., 2017	Ásia	75	56,80	4,25	24 meses
Pratley et al., 2014	Multicêntrico	106	53,10	4,30	26 meses
Raz et al., 2006	NI	103	55,50	4,70	18 meses
Reynolds et al., 2002	América	10	NI	NI	24 meses
Ristic et al., 2005	Multicêntrico	55	54,60	2,28	12 meses
Roden et al., 2013	Multicêntrico	212	54,90	NI	76 meses
Roden et al., 2015	Europa	228	54,90	NI	24 meses
Rosenblatta et al., 2001	América	93	55,20	NI	23 meses
Rosenstock et al., 2002	América	143	58,00	4,70	24 meses
Rosenstock et al., 2008	Multicêntrico	131	55,50	1,26	26 meses
Rosenstock et al., 2009b	NI	92	53,91	2,30	16 meses
Rosenstock et al., 2009a	Multicêntrico	50	54,00	3,90	24 meses
Rosenstock et al., 2013	América	127	51,80	3,90	16 meses

NI = Não informado.

FIGURAS

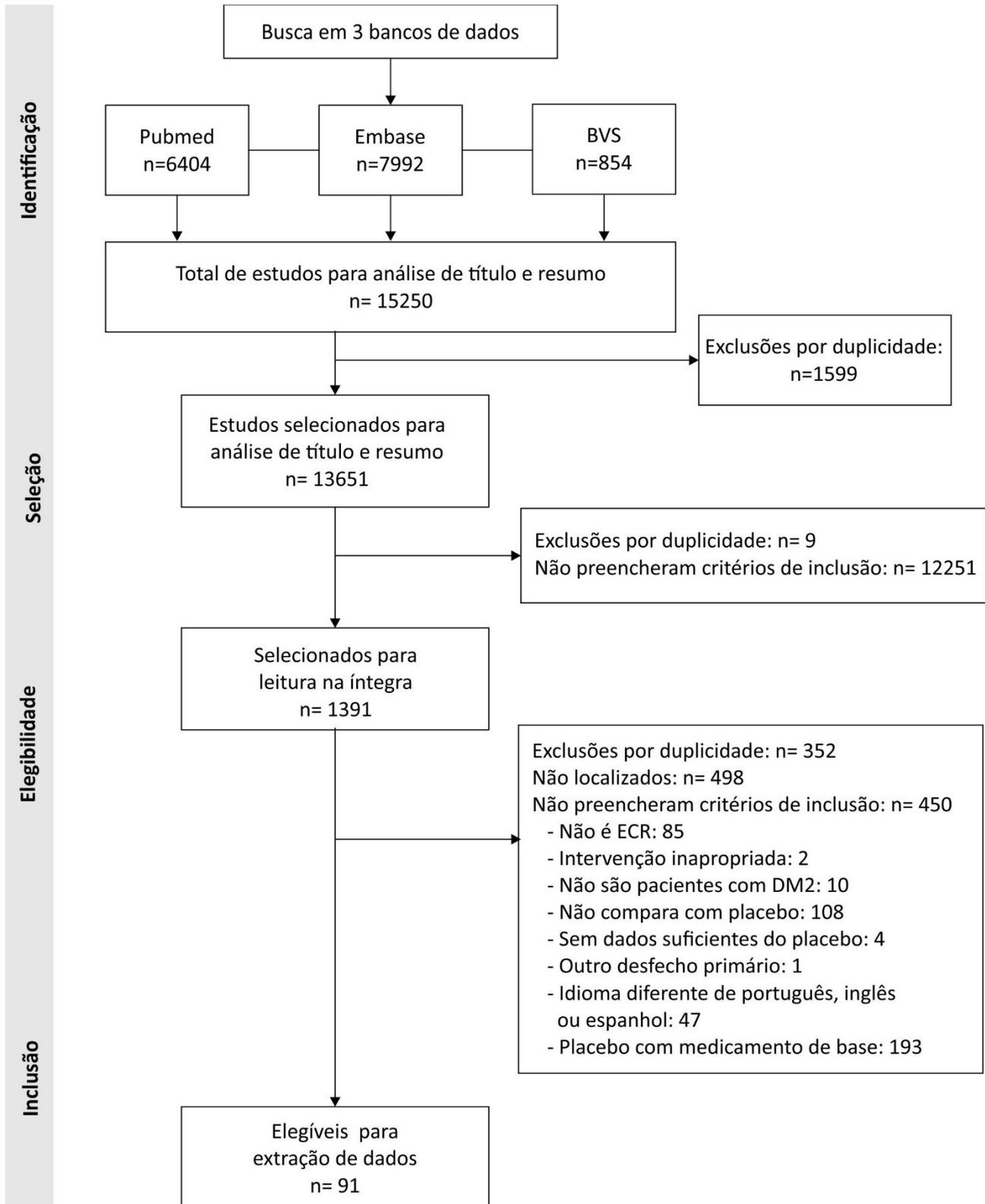


Figura 1. Fluxo de informações das fases da revisão sistemática

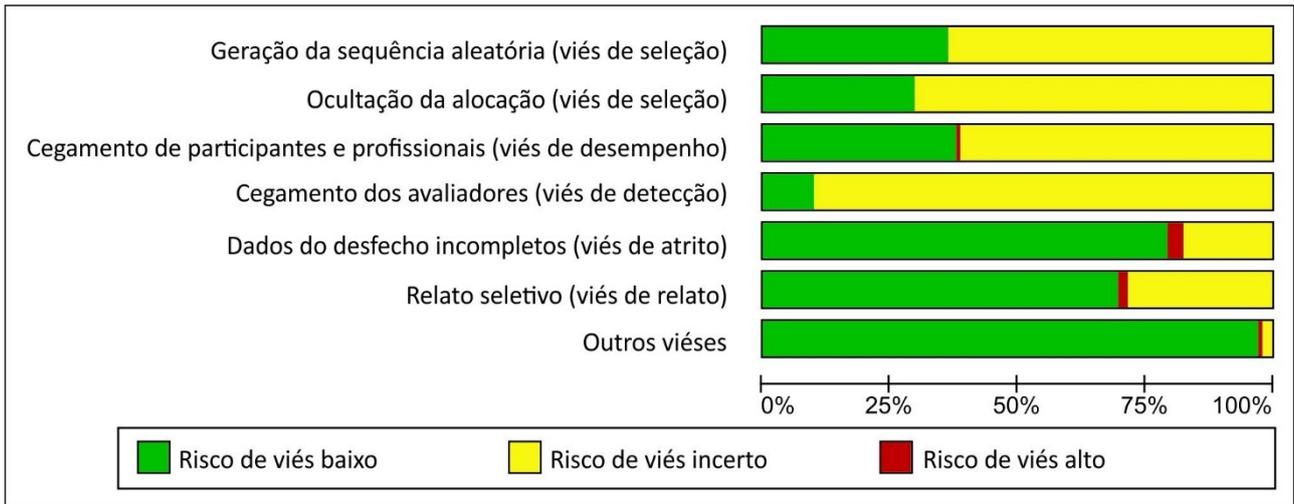


Figura 2. Análise do risco de viés

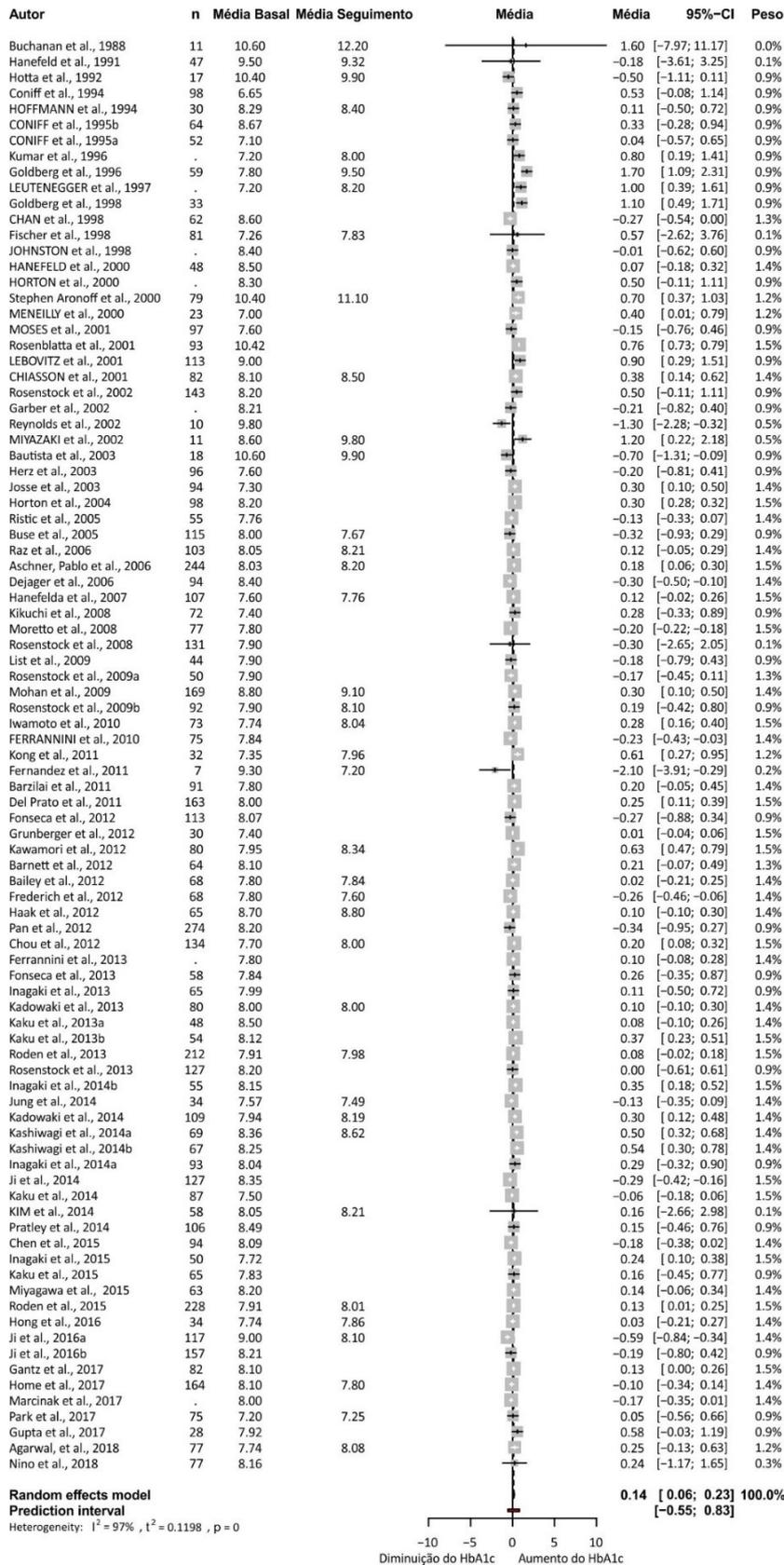


Figura 4. Alterações na HbA1c para estudos individuais incluídos na metanálise de placebo antes vs. após intervenção em pacientes com diabetes tipo 2. Análise de efeitos aleatórios. Peso: diferença de média ponderada; IC: intervalo de confiança.

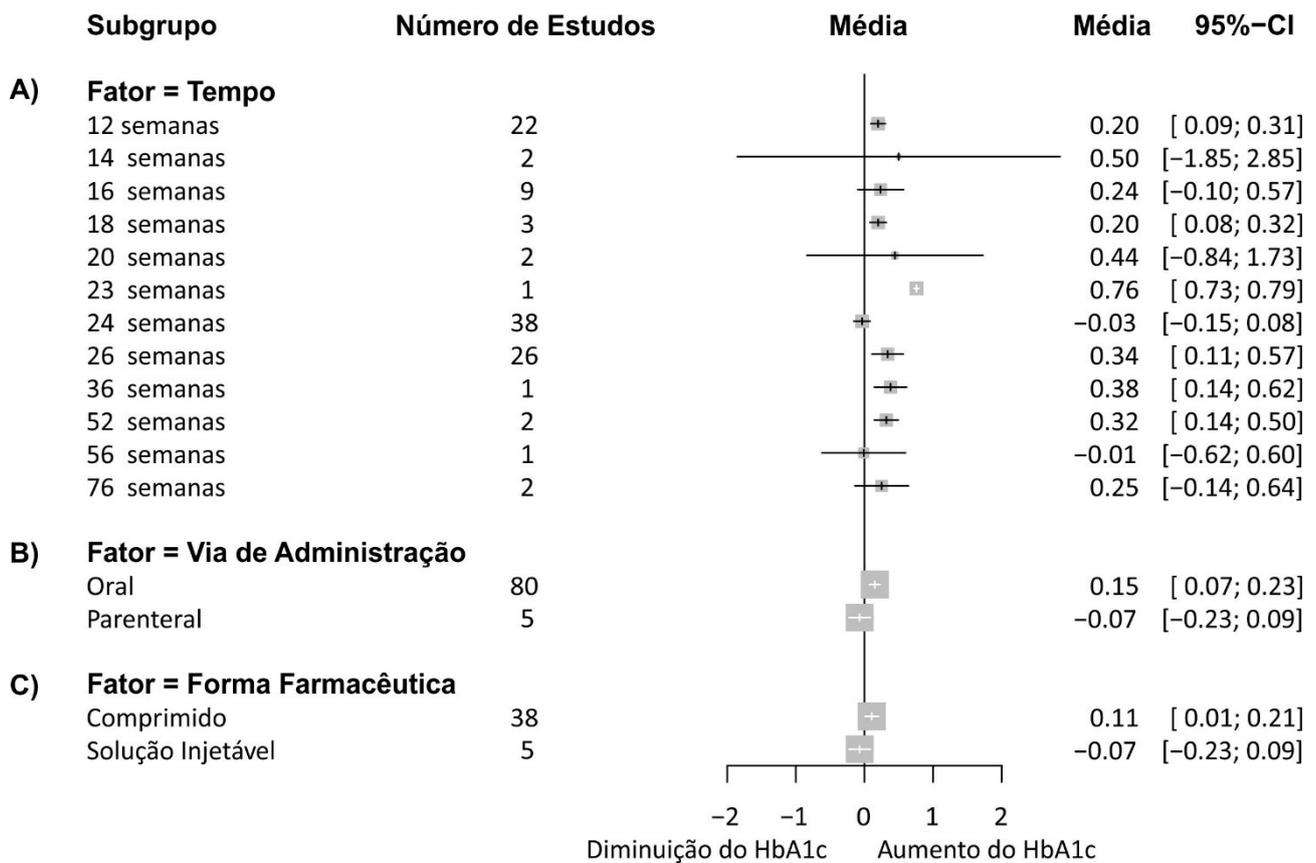
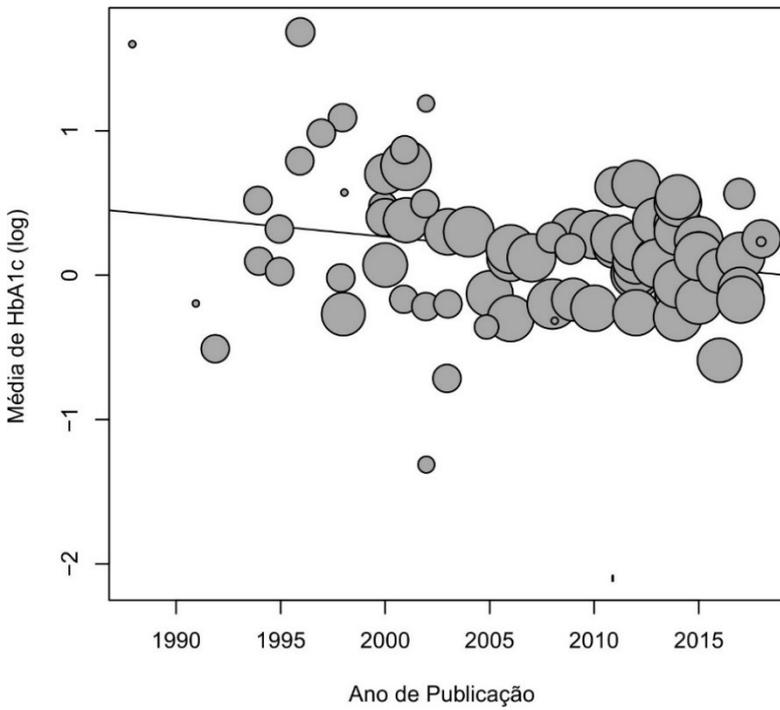
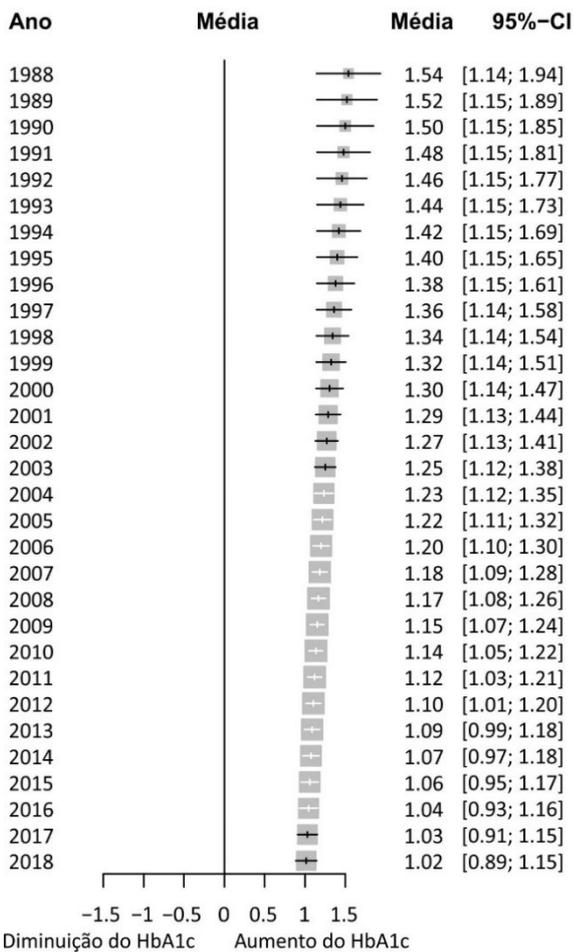


Figura 5. Alterações na HbA1c para estudos individuais incluídos na metanálise de placebo antes vs. após intervenção em pacientes com diabetes tipo 2 de acordo com (A) tempo de seguimento, (B) a via de administração (oral ou parenteral) e (C) forma farmacêutica (comprimido ou solução injetável). IC: intervalo de confiança.

A) Metaregressão



B) Estimação



C) Predição

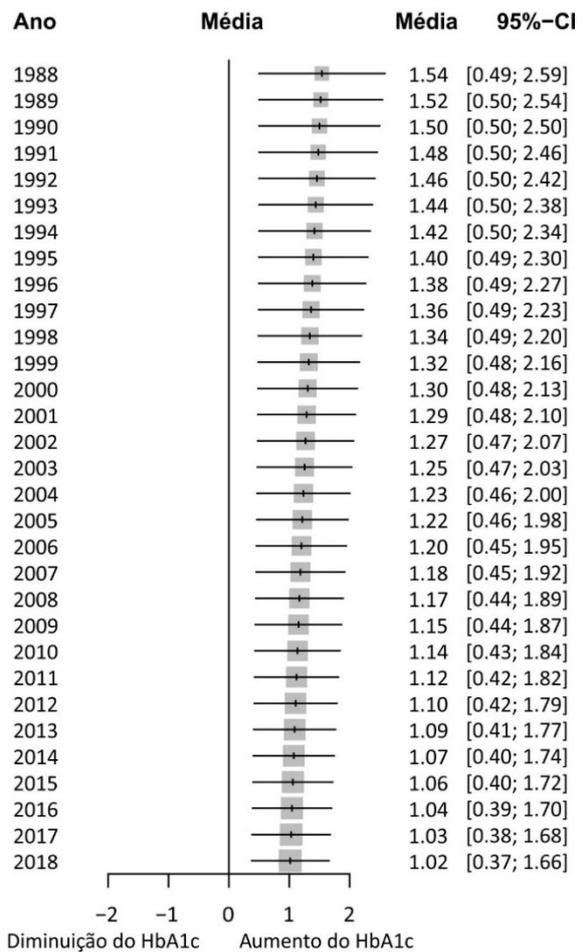


Figura 6A. Metaregressão por ano de publicação. Figuras 6B e 6C. Resultados da metaregressão apresentados em formato de Estimativa e Predição, respectivamente.

ANEXOS

ANEXO A

NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO NA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH (CBR)

Instruções aos autores e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista. A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos. Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em

inglês são fortemente encorajadas pelos editores. O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões. Identificação: devem constar: a) Título do artigo,

claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Resumo e Palavras-chave: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto1 . texto1-3, texto4,6,9 .

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas

consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização.

No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico. Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores

corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Requisitos técnicos: Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.

ANEXO B

Tabela 2. Estratégia de busca

	Base: Pubmed	N
#1	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1077148
#2	Search (((("Acarbose"[Mesh] OR "acarbose byproduct, component C" [Substance Name] OR "acarbose 7-phosphotransferase" [Substance Name] OR "acarbose 7-phosphate" [Substance Name])) OR "pramlintide" [Substance Name] OR "3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile" [Substance Name] OR "alogliptin" [Substance Name] (((((((((((((((("Metformin"[Mesh] OR "tetrachloro(metformin)platinum(IV)" [Substance Name])) OR "Sulfonylurea Compounds"[Mesh]) OR ("Glyburide"[Mesh] OR "4-transhydroxy glyburide" [Substance Name])) OR ("glimepiride" [Substance Name] OR "hydroxyglimepiride" [Substance Name])) OR ("Tolbutamide"[Mesh] OR "tolbutamide 4-hydroxylase" [Substance Name] OR "carboxytolbutamide" [Substance Name])) OR "Gliclazide"[Mesh]) OR "Chlorpropamide"[Mesh]) OR ("rosiglitazone" [Substance Name] OR "rosiglitazone-metformin combination" [Substance Name])) OR "pioglitazone" [Substance Name] OR "Thiazolidinediones"[Mesh]) OR ("troglitazone" [Substance Name] OR "5-(4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ylmethoxy)benzyl)-2,4-dioxothiazolidine, troglitazone dihydrate" [Substance Name])) OR "exenatide" [Substance Name] OR "liraglutide" [Substance Name] OR "vildagliptin" [Substance Name] OR "sitagliptin" [Substance Name] OR ("repaglinide" [Substance Name] OR "2-methoxy-4-(3-methyl-1-(2-piperidin-1-ylphenyl)butylcarbamoyl)benzoic acid" [Substance Name])) OR "nateglinide" [Substance Name] OR "meglitinide" [Substance Name] OR "Insulin"[Mesh] OR "dapagliflozin"))	209699
#3	Search type 2 diabetes mellitus[MeSH Terms]	115370
#4	Search ((#1) AND #2) AND #3	6404

N = número de estudos retornados em cada busca.

ANEXO C

	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação da alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (viés de desempenho)	Cegamento dos avaliadores (viés de detecção)	Dados do desfecho incompletos (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outros vieses
Agarwal, 2018	+	+	?	?	?	+	+
Aronoff, 2000	?	?	?	?	+	+	+
Aschner, 2006	?	?	?	?	?	+	+
Bailey, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Barnett, 2012	?	+	+	+	+	+	+
Barzilai, 2011	+	?	+	+	+	+	+
Bautista, 2003	?	?	?	?	?	+	+
Buchanan, 1988	?	?	?	?	+	+	+
Buse, 2005	+	+	?	?	+	+	+
Chan, 1998	?	?	?	?	+	+	+
Chen, 2015	+	+	?	?	?	+	+
Chiasson, 2001	?	?	?	?	+	?	+
Chou, 2012	?	?	+	?	+	+	+
Coniff, 1994	?	?	?	?	+	?	+
Coniff, 1995	?	?	?	?	+	+	+
Coniff, 1995	?	?	?	?	?	?	+
Dejager, 2006	?	?	?	?	+	?	+
Del Prato, 2011	?	?	?	?	+	+	+
Fernandez, 2011	?	?	?	?	+	?	+
Ferrannini, 2010	?	?	?	?	+	?	+
Ferrannini, 2013	+	+	+	?	+	+	+
Fischer, 1998	?	?	?	?	+	?	+
Fonseca, 2012	+	+	+	?	+	+	+
Fonseca, 2013	?	?	?	?	+	+	+
Frederich, 2012	?	?	?	?	+	+	+
Gantz, 2017	+	+	+	?	+	+	+
Garber, 2002	?	?	?	?	+	?	+
Goldberg, 1996	?	?	?	?	+	+	+
Goldberg, 1998	?	?	?	?	+	?	+
Grunberger, 2012	+	+	+	?	+	+	+
Gupta, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Haak, 2012	+	?	?	?	+	+	+
Hanefeld, 1991	?	?	?	?	?	?	+
Hanefeld, 2000	?	?	+	?	+	+	+
Hanefeld, 2007	?	?	+	?	+	?	+
Herz, 2003	?	?	?	?	+	?	+
Hoffmann, 1994	+	?	+	?	?	?	+
Home, 2017	+	+	+	?	+	+	+
Hong, 2016	?	?	?	?	+	?	+
Horton, 2000	+	?	+	?	?	?	+
Horton, 2004	+	?	+	?	?	?	+
Hotta, 1992	?	?	?	?	+	?	+
Inagaki, 2013	+	+	+	?	+	+	+
Inagaki, 2014	+	+	+	?	+	+	+
Inagaki, 2015	+	+	+	?	+	+	?
Inagakii, 2014	+	+	+	+	+	+	+
Iwamoto, 2010	+	+	+	+	+	+	+
Ji, 2014	+	+	+	?	+	+	+

Figura 3. Sinalização individual do risco de viés para cada estudo incluído na revisão

Continuação

	geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação da alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (viés de desempenho)	Cegamento dos avaliadores (viés de detecção)	Dados do desfecho incompletos (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outros vieses
Ji, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Jii, 2016	?	?	?	?	+	?	+
Johnston, 1998	?	?	+	?	?	?	+
Josse, 2003	?	?	?	?	?	?	+
Jung, 2014	+	+	?	?	+	?	+
Kadowaki, 2013	?	?	?	?	+	+	+
Kadowaki, 2014	+	+	?	?	+	+	+
Kaku, 2013	?	?	?	?	+	?	+
Kaku, 2014	?	?	?	?	+	?	+
Kaku, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Kakuu, 2013	+	+	+	?	+	+	+
Kashiwagi, 2014	?	?	?	?	+	+	+
Kashiwagii, 2014	?	?	?	?	+	+	+
Kawamori, 2012	?	?	?	?	+	+	+
Kikuchi, 2008	?	?	?	?	+	?	+
Kim, 2014	+	+	+	?	+	+	+
Kong, 2011	?	?	?	?	+	+	+
Kumar, 1996	?	?	?	?	+	?	+
Lebovitz, 2001	?	?	+	?	+	+	+
Leutenegger, 1997	+	?	+	?	?	+	+
List, 2009	?	?	?	?	+	+	+
Marcinak, 2017	?	?	+	?	?	+	+
Meneilly, 2000	?	?	?	?	+	+	+
Miyagawa, 2015	+	+	+	?	+	+	+
Miyazaki, 2002	?	?	?	?	+	+	+
Mohan, 2009	+	+	+	+	+	+	+
Moretto, 2008	+	+	+	?	+	+	+
Moses, 2001	?	?	?	?	?	+	+
Nino, 2018	+	+	+	?	+	+	+
Pan, 2012	+	?	+	?	+	+	+
Park, 2017	?	?	?	?	+	+	+
Pratley, 2014	?	?	?	?	+	+	+
Raz, 2006	?	?	?	?	+	+	+
Reynolds, 2002	?	?	?	?	?	?	+
Ristic, 2005	?	?	?	?	+	+	?
Roden, 2013	+	+	+	+	+	+	+
Roden, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Rosenblatt, 2001	?	?	?	?	?	+	+
Rosenstock, 2008	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock, 2009	?	?	?	?	+	+	+
Rosentock, 2002	?	?	+	?	+	+	+
Rosentock, 2013	?	?	?	?	+	+	+
Rosentockk, 2009	?	?	?	?	+	+	+

 Risco de viés baixo
  Risco de viés incerto
  Risco de viés alto

Continuação da Figura 3. Sinalização individual do risco de viés para cada estudo incluído na revisão