

Prevenção primária de Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCVA) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em pacientes em risco metabólico: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society*

James L. Rosenzweig,¹ George L. Bakris,² Lars F. Berglund,³ Marie-France Hivert,⁴ Edward S. Horton,⁵ Rita R. Kalyani,⁶ M. Hassan Murad⁷ e Bruno L. Verges⁸

¹Hebrew Rehabilitation Hospital, Boston, Massachusetts 02131, EUA; ²University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois 60637, EUA; ³University of California Davis, Sacramento, California 95817, EUA;

⁴Harvard Pilgrim Health Care Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, EUA;

⁵Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, EUA; ⁶Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21287, EUA; ⁷Evidence-Based Practice Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905, EUA e ⁸Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, 21000 Dijon, France

***Organizações patrocinadoras** | American Diabetes Association, European Society of Endocrinology.

Com endosso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Objetivo | Desenvolver diretrizes de prática clínica para a prevenção primária de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para os indivíduos em risco metabólico para o desenvolvimento dessas condições.

Conclusões | Os profissionais de saúde devem regularmente rastrear e identificar indivíduos em risco metabólico (aqueles com alto risco para DCVA e DM2), com aferição da pressão arterial, circunferência da cintura, perfil lipídico em jejum e glicemia. Os indivíduos identificados como em risco metabólico devem ser submetidos a avaliação de risco global de 10 anos para DCVA ou doença cardíaca coronária para determinar os alvos da terapia para redução de lipoproteínas contendo apolipoproteína B. A hipertensão deve ser tratada para alcançar os alvos terapêuticos descritos nesta diretriz. Indivíduos com pré-diabetes devem ser testados pelo menos anualmente quanto à progressão para diabetes e encaminhados para programas

intensivos de aconselhamento comportamental de atividades físicas e dieta. Para a prevenção primária de DCVA e DM2, o Comitê de Redação das diretrizes recomenda que as mudanças do estilo de vida sejam prioridade. Os programas comportamentais devem incluir um padrão dietético saudável para o coração e restrição da ingestão de sódio, bem como um estilo de vida ativo com caminhadas diárias, tempo sedentário limitado e um programa estruturado de atividades físicas, se apropriado. Indivíduos com excesso de peso devem perder $\geq 5\%$ do peso corporal inicial no primeiro ano. As mudanças comportamentais devem ser apoiadas por um programa abrangente liderado por intervencionistas treinados e reforçado por profissionais de atenção primária a saúde. Terapias médica e farmacológica podem ser usadas adicionadas as modificações do estilo de vida quando as metas recomendadas não são alcançadas. (*J Clin Endocrinol Metab* 104: 3939–3985, 2019)

Apresentação

Esta tradução para o português do “Prevenção primária de Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCVA) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em pacientes em risco metabólico: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society” faz parte dos esforços constantes da Endocrine Society para divulgação mundial de nossas diretrizes de prática clínica. A Endocrine Society acredita que a maior disponibilização das diretrizes de prática clínica auxiliará os profissionais de saúde na otimização do atendimento e segurança do paciente, na melhora dos resultados terapêuticos, e no melhor controle dos custos para o sistema de saúde, independente do lugar onde esses profissionais atuem. A Endocrine Society usou um serviço profissional para a tradução, fornecendo um resumo das diretrizes. O resumo traduzido foi posteriormente revisado por um endocrinologista nativo do idioma. O resumo traduzido inclui uma lista das recomendações que constam nas diretrizes, bem como informações básicas e dados metodológicos relevantes. Para detalhes adicionais, as diretrizes completas (em inglês) podem ser acessadas em <https://academic.oup.com/jcem/article/104/9/3939/5540926>. Ao fazer referência a estas diretrizes, pedimos que seja citada a versão original em inglês em vez de suas respectivas traduções.

Lista de recomendações

Definições e diagnóstico

- 1.1. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos atendidos ambulatorialmente, sugerimos que os profissionais de saúde examinem todos os cinco componentes do risco metabólico durante a consulta clínica. A descoberta de pelo menos três componentes deve especificamente alertar o médico sobre um paciente em risco metabólico (maior risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e diabetes mellitus tipo 2). (2 | ⊕○○○)

Observações técnicas: Os principais componentes do risco metabólico, conforme definido nesta diretriz, são 1) pressão arterial elevada, 2) aumento da circunferência da cintura, 3) triglicérides em jejum elevados, 4) lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) baixo e 5) glicemia elevada. A glicemia elevada deve ser determinada pela hemoglobina A1c, glicemia de jejum ou glicemia de 2 horas no teste de tolerância à glicose (TOTG) com um segundo teste para confirmação usando uma nova amostra de sangue. Testes de marcadores biológicos adicionais (por exemplo, proteína C

reativa de alta sensibilidade) associados ao risco metabólico devem ser limitados a subpopulações. Essa recomendação é específica para adultos com idades entre 40 e 75 anos, pois é nesse grupo etário que as intervenções têm maior impacto e evidência de eficácia. Isso não restringe a avaliação para outros indivíduos fora dessa faixa etária, especialmente os mais jovens.

- 1.2. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos atendidos ambulatorialmente, que ainda não têm doença cardiovascular aterosclerótica ou diabetes mellitus tipo 2 mas que já apresentem pelo menos um fator de risco, aconselhamos a avaliação para todos os cinco componentes do risco metabólico a cada 3 anos como parte do exame clínico de rotina. (Declaração de boas práticas não classificada)
- 1.3. Para estabelecer o risco metabólico na população em geral, recomendamos que os médicos meçam a circunferência da cintura como parte rotineira do exame clínico. (1 | ⊕⊕⊕○)

Observações técnicas: Essa medida não substitui a medição rotineira do peso ou cálculo do índice de massa corporal, mas pode fornecer informações mais direcionadas em relação ao risco de doença

cardiovascular aterosclerótica e diabetes mellitus tipo 2. O Comitê de Redação da diretriz concorda que os valores de corte para definir aumento da circunferência da cintura devem ser ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres nas populações caucasiana, africana, hispânica e nativo-americana. O Comitê de Redação da diretriz concorda que os valores de corte para definir aumento da circunferência da cintura nas populações asiáticas (leste e sul da Ásia) devem ser ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres.

- 1.4. Para os indivíduos previamente diagnosticados com pré-diabetes, sugerimos que ao menos uma vez por ano sejam testados para a presença de diabetes mellitus do tipo 2 franco (2 |⊕⊕⊕○)

Observação técnica: O pré-diabetes é definido de várias maneiras (glicose plasmática em jejum, glicose plasmática 2 horas após um TOTG ou hemoglobina A1c) por diferentes organizações em diferentes países, e o Comitê de Redação da diretriz não endossa o uso preferencial de uma definição sobre a outra.

- 1.5. Recomendamos que todos os indivíduos em risco metabólico atendidos ambulatorialmente, tenham sua pressão arterial medida anualmente e, se elevada, a cada consulta subsequente. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Observação técnica: A pressão arterial deve ser medida após cinco minutos de repouso. Recomenda-se o monitoramento ambulatorial e/ou domiciliar da pressão arterial, se realizado corretamente, para confirmar o diagnóstico de hipertensão após a avaliação inicial.

- 1.6. Para indivíduos com pressão arterial sistólica acima de >130 mm Hg e/ou diastólica acima de >80 mm Hg, sem histórico de hipertensão, recomendamos a confirmação da pressão arterial elevada em um dia diferente com algumas semanas de intervalo ou com um monitor de pressão arterial doméstico. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Terapia comportamental e de estilo de vida

- 2.1. Para os indivíduos em risco metabólico, recomendamos que a modificação do estilo de vida seja a terapia de primeira linha. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Observação técnica: O Comitê de Redação da diretriz acredita que os profissionais de atenção primária a saúde, endocrinologistas, geriatras e cardiologistas devem iniciar discussões com todos os indivíduos em risco metabólico sobre a importância de adotar um estilo de vida saudável. Esses e outros profissionais de saúde envolvidos devem incentivar os indivíduos a participar de programas abrangentes liderados por profissionais de saúde treinados que orientem a adoção de estilos de vida saudáveis, incluindo dieta e atividades físicas, visando uma perda de peso moderada e sustentada.

- 2.2. Para os indivíduos em risco metabólico e com excesso de peso (definido pelo índice de massa corporal e/ou circunferência da cintura), recomendamos programas abrangentes para apoiar a adoção de um estilo de vida saudável que tenham como objetivo uma perda de peso $\geq 5\%$ do peso corporal inicial durante o primeiro ano. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Observação técnica: A manutenção da perda de peso através de comportamentos saudáveis continuamente mantidos deve ser incentivada com o apoio contínuo de profissionais de atenção primária a saúde e/ou programas estruturados.

- 2.3. Para os indivíduos em risco metabólico, recomendamos a prescrição de uma dieta saudável cardiovascular. (1 |⊕⊕⊕○)

Observações técnicas: Os profissionais de saúde podem fornecer recomendações dietéticas baseadas em componentes comuns de padrões dietéticos cardiovasculares saudáveis a todos os indivíduos em risco metabólico. Alterações

dietéticas específicas de acordo com os perfis de risco individuais podem ser apoiadas por um especialista em nutrição em conjunto com o profissional de atenção primária a saúde.

- 2.4. Para os indivíduos em risco metabólico, recomendamos a prescrição de atividades físicas diárias, como caminhada rápida, e redução do tempo sedentário. (1 |⊕⊕⊕○)

Observação técnica: Os profissionais de saúde devem incentivar todos os indivíduos em risco metabólico a adotar um estilo de vida ativo, estimulando caminhadas e reduzindo a quantidade de tempo em atividades sedentárias. Programas de atividades estruturadas podem ser incorporados com a ajuda de um educador físico para casos individuais quando apropriado.

Terapias médica e farmacológica

Avaliação de riscos

- 3.1. Para os indivíduos em risco metabólico, recomendamos uma avaliação de risco global em 10 anos para doença cardíaca coronária ou doença cardiovascular aterosclerótica a fim de orientar o uso de terapia médica ou farmacológica. (1 |⊕⊕⊕○)

Observações técnicas: A avaliação de risco global inclui o uso de uma das equações estabelecidas de risco cardiovascular. Valor elevado da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) é indicativo de risco cardiovascular.

- 3.2. Para os indivíduos com LDL-colesterol ≥ 190 mg/dL ($\geq 4,9$ mmol/L) ou triglicerídeos ≥ 500 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L), recomendamos que, antes de considerar o diagnóstico de hiperlipidemia primária, sejam descartadas as causas secundárias de hiperlipidemia. Se as causas secundárias puderem ser excluídas, deve-se suspeitar de hiperlipidemia primária. (1 |⊕⊕⊕○)

Observação técnica: Exemplos de causas secundárias de hiperlipidemia incluem hipotireoidismo não tratado, síndrome nefrótica, insuficiência renal, colestase, pancreatite aguda, gravidez, doença do ovário policístico, abuso de álcool, tratamento com estrogênios/contraceptivos orais, agentes antipsicóticos, glicocorticoides, ciclosporina, inibidores de protease, retinoides, e betabloqueadores.

Redução de colesterol

- 3.3. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos com LDL-colesterol ≥ 190 mg/dL ($\geq 5,9$ mmol/L), recomendamos terapia com estatina de alta intensidade para obter uma redução de $\geq 50\%$ do LDL-colesterol. (1 |⊕⊕⊕○)
- 3.4. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos com LDL-colesterol entre 70–189 mg/dL (1,8–4,9 mmol/L), recomendamos o cálculo de risco de 10 anos para doença cardiovascular aterosclerótica. (1 |⊕⊕⊕○)
- 3.4.1. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos sem diabetes e com risco de 10 anos $\geq 7,5\%$, recomendamos terapia com estatina de alta intensidade com meta de alcançar LDL-colesterol < 100 mg/dL ($< 2,6$ mmol/L) ou obter uma redução de $\geq 50\%$ de LDL-colesterol. (1 |⊕⊕⊕○)
- 3.4.2. Para os indivíduos com idades entre 40 e 75 anos sem diabetes e com risco de 10 anos entre 5% e 7,5%, recomendamos terapia com estatina de moderada intensidade como uma opção, levando-se em conta redução do risco, eventos adversos, interações medicamentosas e preferências individuais, com meta de alcançar LDL-colesterol < 130 mg/dL ($< 3,4$ mmol/L) ou obter uma

redução de 30-50% de LDL-colesterol (1 |⊕⊕⊕⊕)

3.4.3. Para os indivíduos em risco metabólico, sem diabetes e em terapia com estatina, sugerimos monitorar a glicemia pelo menos anualmente para detectar o desenvolvimento de diabetes mellitus (2 |⊕⊕⊕⊕)

3.4.4. Para os indivíduos com >75 anos, sem diabetes e com risco de 10 anos $\geq 7,5\%$, recomendamos discutir o início da terapia com estatina com o paciente pesando benefícios esperados versus possíveis riscos/efeitos colaterais. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Observações técnicas: As decisões devem ser tomadas caso a caso, dependendo das estimativas dos possíveis benefícios versus riscos individualmente em cada paciente. A terapia com estatina deve ser ajustada para alcançar os valores-alvos recomendados de LDL-colesterol I.

3.5. Para os indivíduos em risco metabólico em terapia com estatinas, com redução adequada de LDL-colesterol, níveis elevados de triglicerídeos [≥ 200 mg/dL (2,3 mmol/L)] e níveis reduzidos de HDL-colesterol [≤ 50 mg/dL (1,3 mmol/L) no sexo feminino ou ≤ 40 mg/dL (1,0 mmol/L) no sexo masculino], sugerimos considerar a terapia adjuvante com fenofibrato. (2 |⊕⊕⊕⊕)

Observações técnicas: Evitar genfibrozila nesta situação.

3.6. Para os indivíduos com ≥ 40 anos ou mais em risco metabólico, com LDL-colesterol no alvo, risco estimado de doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos $> 7,5\%$ e sem doença cardiovascular aterosclerótica clínica ou outros fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, sugerimos tratamento com estatina de moderada intensidade. (2 |⊕⊕⊕⊕)

Redução da pressão arterial

3.7. Para os indivíduos com pressão arterial acima de $> 130/80$ mm Hg e risco cardiovascular de 10 anos $< 10\%$, sugerimos mudança no estilo de vida para diminuir a pressão arterial para $< 130/80$ mm Hg e reduzir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. (2 |⊕⊕⊕⊕)

Observações técnicas: Como o risco em 10 anos é $\leq 10\%$, a intervenção no estilo de vida é apropriada e preferível ao uso de medicamentos. As intervenções incluem: perda de peso, dieta saudável, restrição da ingestão de sódio, aumento da ingestão de potássio, aumento da prática de atividades físicas e moderação no uso de álcool.

3.8. Para os indivíduos sem histórico de doença cardiovascular aterosclerótica e em risco metabólico que apresentam risco cardiovascular em 10 anos $> 10\%$ e pressão arterial $> 130/80$ mm Hg, sugerimos o uso de medicamentos anti-hipertensivos juntamente com modificações no estilo de vida para prevenção primária de doença cardiovascular aterosclerótica, somente se a modificação do estilo de vida isoladamente falhar. (2 |⊕⊕⊕⊕)

Redução da progressão para diabetes tipo 2

3.9. Para os indivíduos com pré-diabetes, recomendamos prescrever modificações no estilo de vida antes da terapia medicamentosa para reduzir os níveis plasmáticos de glicose. (1 |⊕⊕⊕⊕)

3.10. Para os indivíduos com pré-diabetes que têm limitações a atividades físicas ou que não estão respondendo às alterações no estilo de vida, recomendamos metformina como primeira abordagem farmacológica para reduzir os níveis plasmáticos de glicose. (1 |⊕⊕⊕⊕)

Introdução

Importância deste tópico e escopo da diretriz

O aumento dramático na prevalência de indivíduos em risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nos países desenvolvidos e em desenvolvimento exige que os médicos e outros profissionais de saúde estejam cientes dos fatores de risco para essas condições e possam identificar indivíduos em risco para iniciar medidas preventivas e terapêuticas para essas doenças. A Endocrine Society reconhece a importância de identificar os indivíduos que estão em risco metabólico, para que possam ser instituídos esforços para prevenir o desenvolvimento da DCVA e do DM2.

Vários fatores de risco para DCVA e DM2 — hipertensão, dislipidemia, hiperglicemia e gordura abdominal — tendem a se agrupar. Esse agrupamento foi originalmente denominado como síndrome da resistência à insulina (SRI), porque acreditava-se que a resistência à insulina era sua causa subjacente. No entanto, embora a resistência à insulina possa estar associada a esses fatores de risco, ela nem sempre está presente e não explica completamente essa síndrome. O termo SRI foi substituído por uma combinação de critérios clínicos (que são definidos diferentemente por várias organizações) que procura descrever uma entidade clínica, a síndrome metabólica. O principal objetivo tem sido usar sinais e sintomas clínicos para identificar pessoas com uma combinação de fatores de risco que aumentam a chance de longo prazo para DCVA e DM2 em comparação a população geral.

Esta diretriz aborda a população de indivíduos com componentes da síndrome metabólica, mas ainda sem diagnóstico de DCVA ou DM2, e as ações que podem ser tomadas para prevenir o desenvolvimento dessas duas doenças. Os médicos podem rastrear os principais fatores de risco para DCVA e DM2

em consultas clínicas de rotina, quando obtêm o histórico do paciente e realizam o exame físico.

Essa diretriz também se concentra na abordagem comportamental, nutricional e médica. Embora os procedimentos cirúrgicos tem se demonstrado úteis no tratamento da obesidade, pré-diabetes e DM2 (1–3) e sejam promissores para a prevenção em estudos observacionais, o Comitê de Redação da diretriz não discutiu essas intervenções, porque há necessidade de dados mais específicos sobre a prevenção a longo prazo, e decisões sobre intervenções e procedimentos específicos estão fora do escopo deste documento.

Definições e diagnóstico

Evidências crescentes indicam que muitos indivíduos que desenvolvem DCVA ou DM2 têm antecedentes comuns de origem metabólica (4,5). Embora a fisiopatologia subjacente a esses antecedentes não seja totalmente compreendida, há uma forte sobreposição entre os fatores de risco cardiovascular e a pré-diabetes em suas várias definições (glicemia em jejum alterada [GJA], tolerância à glicose diminuída [TGD] ou risco de diabetes com HbA1c acima do normal). Consequentemente, a identificação de uma condição geral chamada “risco metabólico” é razoável.

O Comitê de Redação da diretriz decidiu definir o risco metabólico como refletindo a predisposição de um indivíduo para o desenvolvimento de DCVA e/ou DM2. Indivíduos em risco metabólico frequentemente apresentam (i) elevações de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) com triglicerídeos elevados (TGLs), (ii) níveis reduzidos de HDL-colesterol, (iii) níveis plasmáticos elevados de glicose, (iv) hipertensão arterial sistêmica, (v) circunferência da cintura aumentada, (vi) estado pró-trombótico e (vii) estado pró-inflamatório. Eles também podem exibir níveis altos de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (principalmente lipoproteína de baixa densidade [LDL], mas

também lipoproteínas não HDL, como VLDL, LDL e quilomícrons), embora esse critério se aplique mais especificamente ao risco de DCVA e não esteja incluído na definição. A população em risco metabólico aqui definida é composta por indivíduos em risco tanto para DCVA como para DM2, mas que ainda não foram diagnosticados com essas condições.

Esses indivíduos podem ser identificados pelo rastreamento dos cinco componentes que tradicionalmente foram usados como indicadores da síndrome metabólica no passado. Esses são os seguintes:

1. TGLs em jejum elevados (≥ 150 mg/dL [$\geq 1,7$ mmol/L] ou em tratamento para essa condição).
2. HDL-C reduzido (< 40 mg/dL [$< 1,0$ mmol/L] em homens e < 50 mg/dL [$< 1,3$ mmol/L] em mulheres).
3. PA elevada (≥ 130 mm Hg sistólica ou ≥ 85 mm Hg diastólica ou em tratamento para hipertensão).
4. Circunferência da cintura elevada (homens ≥ 102 cm e mulheres ≥ 88 cm; exceto do leste e sul da Ásia: homens ≥ 90 cm e mulheres ≥ 80 cm).
5. Glicemia elevada (mas ainda sem DM2) definida por valores limites para pré-diabetes de acordo com a glicemia de jejum, tolerância à glicose oral e HbA1c. Os valores de corte incluem:
 - glicose em jejum ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) e < 126 mg/dL ($< 7,0$ mmol/L); ou
 - glicemia em 2 horas no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ≥ 140 mg/dL ($\geq 7,8$ mmol/L) e < 200 mg/dL ($< 11,0$ mmol/L); ou
 - HbA1c $\geq 5,7\%$ - $6,4\%$; ou
 - em tratamento medicamentoso oral para hiperglicemia sem diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

Revisão sistemática e metanálise

O Comitê de Redação da diretriz determinou a realização de várias revisões sistemáticas para avaliar os efeitos de intervenções farmacológicas na prevenção ou no retardo do início do DM2. Os critérios de inclusão se concentraram em estudos controlados randomizados (ECRs) que avaliaram uma lista de medicamentos suspeitos de afetar a incidência de DM2 (medicamentos para diabetes, bloqueadores do receptor de angiotensina II [BRAs], inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas). A população de interesse era indivíduos com fatores de risco metabólico, mas sem diabetes confirmado. Modelos de efeitos randomizados foram utilizados para a metanálise. Foi realizada uma pesquisa abrangente em vários bancos de dados (desde as primeiras datas inclusivas de cada banco de dados até 24 de agosto de 2017, em seres humanos, em adultos e em qualquer idioma). Os bancos de dados incluíram: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e Scopus. A estratégia de pesquisa foi elaborada e conduzida por um bibliotecário experiente, com entradas do metodologista da diretriz. Um vocabulário controlado, complementado com palavras-chave, foi utilizado para procurar por terapia medicamentosa para prevenção do diabetes, além de limitar a pesquisa a ECRs e metanálises.

Os resultados mostraram que metformina, inibidores de alfa-glicosidase, pioglitazona e BRAs reduziram significativamente a incidência de diabetes, e que as estatinas aumentaram a incidência de diabetes. A certeza na evidência foi baixa devido a limitações nos desenhos dos estudos para avaliar a incidência de diabetes (período de *washout* inadequado, período curto de seguimento e definições variáveis de DM2) (6).

Metodologia

Participantes

O Comitê de Redação da diretriz foi composto por sete especialistas em conteúdo representando as seguintes especialidades: distúrbios endócrinos, nefrologia e hipertensão. Vários membros do Comitê trouxeram uma perspectiva internacional para este tópico da diretriz. O Comitê de Redação da diretriz também incluiu um metodologista de diretriz de prática clínica que liderou a equipe de pesquisadores de eficácia comparativa que conduziram a revisão sistemática e a metanálise. O metodologista também supervisionou a aplicação da estrutura metodológica GRADE para cada recomendação, incluindo avaliações da qualidade das evidências e a força das recomendações.

Processo de desenvolvimento de diretrizes

O processo de desenvolvimento de diretrizes da Endocrine Society segue a estrutura GRADE (7-8) e inclui considerações especiais exclusivas para doenças endócrinas raras, onde as evidências científicas são limitadas ou inexistentes. A estrutura GRADE é descrita na Tabela 1.

Algumas das diretrizes de prática clínica da Endocrine Society também incluem Declarações Não Classificadas de Boas Práticas (9). Essas podem incluir declarações de opinião de especialistas sobre boas práticas, referências a recomendações feitas em outras diretrizes e observações sobre cuidados preventivos e tomada de decisão compartilhada.

Tabela 1. Classificação GRADE de recomendações de diretrizes

Certeza da evidência	Qualidade alta	Qualidade moderada	Qualidade baixa	Qualidade muito baixa
Descrição da evidência	ECRs bem executados Evidência muito forte de estudos observacionais imparciais	ECRs com algumas limitações Evidência forte de estudos observacionais imparciais	ECRs com falhas graves Algumas evidências de estudos observacionais	Observações clínicas não sistemáticas Estudos observacionais de evidências muito indiretas
Força da recomendação	Forte (1): “Recomendamos...” Os benefícios superam claramente os danos, ou vice-versa	1 ⊕⊕⊕⊕	1 ⊕⊕⊕○	1 ⊕⊕○○
	Condicional (2): “Sugerimos...” Benefícios bem equilibrados com danos	2 ⊕⊕⊕⊕	2 ⊕⊕⊕○	2 ⊕⊕○○

As recomendações das diretrizes incluem população, intervenção, comparador e resultados relevantes. Quando mais esclarecimentos sobre a implementação se fizeram necessários, o Comitê de Redação da diretriz incluiu observações técnicas. Esses últimos referiram-se a informações suplementares, como tempo, configuração, regimes de dosagem e conhecimentos necessários. Todas as recomendações são seguidas por uma sinopse das evidências nas quais elas se baseiam. Os autores também podem incluir breves declarações sobre os valores e as preferências dos pacientes, o balanço de benefícios e riscos e opiniões de minorias, quando relevantes.

Revisão interna e externa

Aproximadamente 18 meses após o processo de desenvolvimento, as diretrizes de prática clínica da Endocrine Society passam por um período para comentários de 1 mês, onde as partes interessadas, tanto internas e externas, podem revisar o esboço da diretriz e incluir comentários. As partes interessadas incluem membros da Endocrine Society, o Subcomitê de Diretrizes Clínicas da Endocrine Society (CGS), representantes de quaisquer organizações copatrocinadoras, um representante do Conselho Diretor e um revisor especialista. Após revisões do manuscrito da diretriz em resposta aos comentários do período de comentários, ele é devolvido ao CGS, ao revisor do Conselho Diretor e ao revisor especialista para uma segunda revisão e votação. Finalmente, o manuscrito da diretriz é submetido à revisão dos profissionais de editoração do *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* antes da publicação. Essa revisão é realizada por um indivíduo com experiência no tópico, sem conflitos de interesse relevantes e externo ao Comitê de Redação da diretriz, CGS e Conselho Diretor.

Conflitos de interesses

1. Para serem considerados membros de um Comitê de Redação, os candidatos devem divulgar todas as relações com o setor pelo período de 12 meses antes do início dos trabalhos no Comitê de Redação de diretrizes. Isso é consistente com o prazo do relatório para o National Institute of Health (NIH) e o FDA.
2. As relações conflitantes que devem ser declaradas incluem atividades comerciais, não comerciais, intelectuais, institucionais e de paciente/públicas pertinentes ao escopo da diretriz.
3. O presidente do Subcomitê de Diretrizes Clínicas analisa as relações divulgadas e determina se elas são relevantes para o tópico da diretriz e se apresenta um conflito de interesses (COI) relevante.
4. O presidente do Subcomitê de Diretrizes Clínicas seleciona copresidentes e membros com base nas informações de COI recebidas e nos conhecimentos e habilidades dos indivíduos. O Conselho Diretor da Endocrine Society revisa e endossa os indicados ou faz alterações apropriadas.
5. O presidente do Comitê de Redação deve estar livre de qualquer COI ou outros vieses que possam prejudicar a integridade ou a credibilidade do trabalho.
6. Pelo menos metade ($\geq 50\%$) dos membros do Comitê de Redação deve estar livre de COI relevante.
7. Após o início dos trabalhos do Comitê, os membros devem divulgar quaisquer novas relações com o setor em todas as reuniões pessoais e na maioria das teleconferências.
8. Os autores que compreendem os 50% ou mais sem COIs devem abster-se de novas relações relevantes com o setor industrial ao longo do processo de desenvolvimento da diretriz para garantir que o equilíbrio de COI seja preservado.
9. Os autores que compreendem os $\leq 50\%$ com COIs relevantes devem declarar a situação

e devem se recusar a participar de quaisquer discussões, votações e recomendações de redação relevantes.

10. Se um membro tiver conhecimento de outra pessoa que possa ter um conflito e não o declarar por algum motivo, ele será obrigado a informar isso ao presidente.
11. Funcionários, presidentes de Comitês de Redação e membros devem estar alertas para situações que possam apresentar um conflito de interesses em potencial ou aparente.

Uma tabela resumida das relações divulgadas pelos membros do Comitê de Redação da diretriz pode ser encontrada na diretriz completa. (10)

Observação

As diretrizes de prática clínica da Endocrine Society foram desenvolvidas de forma a auxiliar os endocrinologistas mediante indicações e recomendações para áreas específicas da prática clínica. Não se deve considerar que as diretrizes

mencionem ou incluam todas as abordagens ou métodos disponíveis ou excluam todos os demais. As diretrizes não podem garantir qualquer resultado específico nem estabelecer padrões de atendimento. As diretrizes não têm como finalidade determinar o tratamento de cada paciente individual. Decisões terapêuticas devem ser feitas com base no julgamento individual dos profissionais de saúde e as circunstâncias individuais de cada paciente. A Endocrine Society não fornece qualquer garantia, explícita ou implícita, em relação às diretrizes e especificamente exclui quaisquer garantias de comerciabilidade ou de adequação para uso ou propósito específico. A Endocrine Society não será responsabilizada por quaisquer danos diretos, indiretos, especiais, incidentais ou consequenciais relacionados à utilização das informações contidas nas suas diretrizes.

Agradecimentos

A Endocrine Society gostaria de agradecer ao endocrinologista Cesar Luiz Boguszewski pela sua revisão técnica da tradução.

Referências

1. Bailly L, Schiavo L, Sebastianelli L, Fabre R, Morisot A, Pradier C, Iannelli A. Preventive effect of bariatric surgery on type 2 diabetes onset in morbidly obese inpatients: a national French survey between 2008 and 2016 on 328,509 morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(3):478–487.
2. Romero Lluch AR, Martínez-Ortega AJ, Socas-Macías M, Jiménez-Varo I, Pereira-Cunill JL, Serrano-Aguayo P, Morales-Conde S, García-Luna PP. Resolution of type 2 diabetes and prediabetes following laparoscopic sleeve gastrectomy: medium term results. *Nutr Hosp*. 2014;31(2):642–648.
3. de la Cruz-Muñoz N, Messiah SE, Arheart KL, Lopez-Mitnik G, Lipshultz SE, Livingstone A. Bariatric surgery significantly decreases the prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes among morbidly obese multiethnic adults: long-term results. *J Am Coll Surg*. 2011;212(4):505–511.
4. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403–414.
5. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1219–1225.
6. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, Wang Z, Mauck KF, Brito JP, Undavalli C, Sundaresh V, Prokop LJ, Montori VM, Murad MH. Medications affecting the biochemical conversion to type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3986–3995.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–394.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coelelo P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–926.
9. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(5):597–600.
10. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert M, Horton ES, Kalyani RR, Murad MH, Vergès BL. Primary prevention of DCVA and DM2 in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3939–3985.