



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## Análise e discussão do estudo Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)

Apresentação: Biól. Andréia Rocha

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## O estudo Look AHEAD



<b>Home</b>	
<b>Study Protocol</b>	The primary objective of Look AHEAD is to examine, in overweight volunteers with type 2 diabetes, the long-term effects of an intensive lifestyle intervention program designed to achieve and maintain weight loss by decreased caloric intake and increased physical activity. This program will be compared to a control condition involving a program of diabetes support and education.
<b>Principal Investigators</b>	
<b>CoC Contacts</b>	
<b>Clinics</b>	The primary hypothesis is that the incidence rate of the first post-randomization occurrence of a composite outcome, which includes
<b>Ancillary Studies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cardiovascular death (including fatal myocardial infarction and stroke),</li> <li>• non-fatal myocardial infarction,</li> <li>• hospitalized angina, and</li> <li>• non-fatal stroke.</li> </ul>
<b>Donating Organizations</b>	
<b>Bibliography</b>	
<b>Intervention Materials</b>	<p>over a planned follow-up period of up to 13.5 years will be reduced among participants assigned to the Lifestyle Intervention compared to those assigned to the control condition, Diabetes Support and Education.</p> <p>Look AHEAD will also test for reductions in the incidence of three secondary composite outcomes and examine the effect of the intervention on cardiovascular disease risk factors, diabetes control and complications, general health, and quality of life, and psychological outcomes. The cost and cost-effectiveness of the Lifestyle Intervention relative to Diabetes Support and Education will be assessed.</p> <p>The Look AHEAD intensive lifestyle intervention ended September, 2012. Participants continue to be followed to determine the long-term effects of the intervention on health outcomes.</p>



National Institute of  
Diabetes & Digestive & Kidney Diseases



Department of Health  
and Human Services

Home | CoC Contact | ©2014 Wake Forest University Baptist Medical Center

www.lookaheadtrial.org

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

The Look AHEAD Research Group\*

N ENGL J MED 369:2 NEJM.ORG JULY 11, 2013

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

### APPENDIX

The authors are as follows: Rena R. Wing, Ph.D., Weight Control and Diabetes Research Center, Warren Alpert Medical School of Brown University and Miriam Hospital, Providence, RI; Paula Bolin, R.N., M.C., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Frederick L. Brancati,\* M.D., M.H.S., Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore; George A. Eray, M.D., Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA; Jeanne M. Clark, M.D., M.P.H., Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore; Mace Coday, Ph.D., Department of Preventive Medicine, University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis; Richard S. Crow,\* M.D., Division of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota, Minneapolis; Jeffrey M. Curtis, M.D., M.P.H., NIH/NIDDK Southwest American Indian Center, Phoenix, AZ; Caitlin M. Egan, M.S., Weight Control and Diabetes Research Center, Warren Alpert Medical School of Brown University and Miriam Hospital, Providence, RI; Mark A. Espeland, Ph.D., Department of Biostatistical Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Mary Evans, Ph.D., NIH/NIDDK, Bethesda, MD; John P. Foreyt, Ph.D., Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston; Siran Ghazarian, M.D., Royal Comprehensive Health Center, Los Angeles; Edward W. Gregg, Ph.D., Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Barbara Harrison, M.S., NIH/NIDDK, Bethesda, MD; Helen P. Hazuda, Ph.D., Department of Clinical Epidemiology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio; James O. Hill, Ph.D., Center for Human Nutrition, University of Colorado Health Sciences Center, Aurora; Edward S. Horton, M.D., Joslin Diabetes Center, Boston; Van S. Hubbard, M.D., Ph.D., NIH/NIDDK, Bethesda, MD; John M. Jakicic, Ph.D., Department of Health and Physical Activity, University of Pittsburgh, Pittsburgh; Robert W. Jeffery, Ph.D., Division of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota, Minneapolis; Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Department of Preventive Medicine, University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis; Steven E. Kahn, M.E., Ch.E., Department of Medicine, University of Washington, Seattle; Abbas E. Kitabchi, Ph.D., M.D., Department of Preventive Medicine, University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis; William C. Knowler, M.D., Dr.P.H., NIH/NIDDK Southwest American Indian Center, Phoenix, AZ; Cora E. Lewis, M.D., M.S.P.H., Division of Preventive Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham; Barbara J. Maschak-Carey, M.S.N., C.D.E., Weight and Eating Disorder Program, University of Pennsylvania, Philadelphia; Maria G. Montez, R.N., M.S.H.P., C.D.E., Department of Clinical Epidemiology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio; Anne Murillo, B.S., Department of Medicine, University of Washington, Seattle; David M. Nathan, M.D., Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston; Jennifer Patricia, M.S., Department of Medicine, St. Luke's-Roosevelt Hospital, New York; Anne Peters, M.D., Royal Comprehensive Health Center, Los Angeles; Xavier Pi-Sunyer, M.D., Department of Medicine, St. Luke's-Roosevelt Hospital, New York; Henry Dornall, Ph.D., Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston; David Rebuffin, Ph.D., Department of Biostatistical Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Judith G. Regensteiner, Ph.D., Center for Women's Health Research, University of Colorado Health Sciences Center, Aurora; Amy D. Rickman, Ph.D., R.D., L.D.N., Department of Health and Physical Activity, University of Pittsburgh, Pittsburgh; Donna H. Ryan, M.D., Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA; Monika Safford, M.D., Division of Preventive Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham; Thomas A. Wadden, Ph.D., Weight and Eating Disorder Program, University of Pennsylvania, Philadelphia; Lynne E. Wagenknecht, Dr.P.H., Division of Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Della S. West, Ph.D., Department of Health Behavior and Health Education, College of Public Health, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; David F. Williamson, Ph.D., Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; and Susan Z. Yanovski, M.D., NIH/NIDDK, Bethesda, MD.

\*Deceased.



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## INTRODUÇÃO

A perda de peso é recomendada para pacientes com sobrepeso ou obesos com diabetes tipo 2.

Baseada em estudos de curta duração que mostram **inúmeros benefícios da perda de peso**: melhorias no controle glicêmico, fatores de risco para doenças cardiovasculares, qualidade de vida e outras doenças coexistentes relacionadas com a obesidade.

Entretanto... é desconhecido se a perda de peso reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2.

Estudos epidemiológicos envolvendo pacientes com diabetes tiveram **resultados conflitantes**.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Williamson DF. Weight loss and mortality in persons with type-2 diabetes mellitus: a review of the epidemiological evidence. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106:Suppl 2:14-21.**

Revisão de 06 estudos epidemiológicos sobre perda de peso e mortalidade em pessoas com diabetes:

- 01 estudo não encontrou relação entre perda de peso e mortalidade;
- 01 estudo (publicado como resumo) encontrou que a perda de peso foi associada à redução da mortalidade;
- Em 02 estudos os resultados foram mistos: em alguns grupos a perda de peso foi associada com o aumento da mortalidade e em outros subgrupos a perda de peso foi associada com a redução da mortalidade.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Williamson DF. Weight loss and mortality in persons with type-2 diabetes mellitus: a review of the epidemiological evidence. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106:Suppl 2:14-21.

- Interpretação mais adequada: a relação entre a perda de peso e mortalidade em pessoas com diabetes é **ambígua**.
  - A hipótese de que a perda de peso intencional aumenta a sobrevivência em pessoas com diabetes não foi testada experimentalmente;
  - A perda de peso não foi aleatoriamente atribuída aos participantes do estudo;
  - As razões pelas quais os participantes perderam peso não foram esclarecidas.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Williamson DF. Weight loss and mortality in persons with type-2 diabetes mellitus: a review of the epidemiological evidence. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106:Suppl 2:14-21.

- Dificuldade em separar claramente os efeitos potencialmente opostos da perda de peso intencional e não intencional em estudos observacionais;
- Por causa das limitações importantes e inconsistências nos resultados dos estudos revisados, a comunidade clínica fica com pouca orientação sobre o papel relativo que a perda de peso intencional deve desempenhar no atendimento das pessoas com diabetes, em comparação com os melhores tratamentos estabelecidos.
- Embora sejam necessários estudos epidemiológicos observacionais melhor desenhados, o **melhor teste da hipótese** de que a perda de peso melhora a sobrevivência em pessoas com diabetes **virá de estudos randomizados controlados**.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Nutrition Research Reviews (2009), 22, 93–108  
© The Authors 2009 doi:10.1017/S0954422409990035

**A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk**

Mary Harrington<sup>1</sup>, Sigrid Gibson<sup>2</sup> and Richard C. Cottrell<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>The Sugar Bureau, London WC2B 5JJ, UK  
<sup>2</sup>Sig-Nurture Ltd, Guildford, Surrey GU1 2TF, UK  
<sup>3</sup>World Sugar Research Organisation, London SW1V 3LX, UK

- Meta-análise de estudos de coorte;

- Concluiu que uma perda de peso intencional moderada foi associada à redução da mortalidade entre os pacientes que foram classificados como "não saudáveis", incluindo aqueles com diabetes.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Cardiovascular and Metabolic Risk**  
**ORIGINAL ARTICLE**

**Cardiovascular Events After Bariatric Surgery in Obese Subjects With Type 2 Diabetes**

<small>STEFANO ROMEO, MD, PHD<sup>1</sup> CRISTINA MAGLIO, MD<sup>1</sup> MARIA ANTONELLA BURZA, MD<sup>1</sup> CARLO PIRAZZI, MD<sup>1</sup> KAJSA SJOHOLM, PHD<sup>1</sup></small>	<small>PETER JACOBSON, MD, PHD<sup>1</sup> PER-ARNE SVENSSON, PHD<sup>1</sup> MARKKU PELTONEN, PHD<sup>2</sup> LARS SJOSTROM, MD, PHD<sup>1</sup> LENA M.S. CARESSON, MD, PHD<sup>1</sup></small>	<small>with a decreased incidence of cardiovascular events in the overall SOS study (7). In individuals with type 2 diabetes, bariatric surgery results in sustained weight loss and also reduces blood glucose values</small>
--	---	--

- O estudo *Swedish Obese Subjects* (SOS) mostrou taxas de redução de eventos cardiovasculares durante um período de acompanhamento médio de 13,3 anos em pacientes com diabetes tipo 2 que foram submetidos à cirurgia bariátrica;

- Porém... o estudo não foi randomizado e os resultados alcançados através da cirurgia não podem ser generalizados a outros métodos de perda de peso.



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## INTRODUÇÃO

Assim... permanece uma questão crítica:

*Uma intervenção intensiva no estilo de vida destinada a alcançar a perda de peso através de restrição calórica e aumento da atividade física pode diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular entre adultos com sobrepeso ou obesos com diabetes tipo 2?*

Os pesquisadores do estudo **Look AHEAD** (Action for Health in Diabetes) abordaram esta questão em um estudo clínico multicêntrico e randomizado.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## OBJETIVO

• **Objetivo Primário**

- Examinar, em voluntários com excesso de peso com diabetes tipo 2, os efeitos a longo prazo de um programa intensivo de intervenção do estilo de vida destinado a alcançar e manter a perda de peso por diminuição da ingestão calórica e aumento de atividade física.
- Este programa é comparado a uma condição “controle” envolvendo um programa de apoio e educação do diabetes.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## METODOLOGIA

### • Desenho do estudo

- Ensaio clínico randomizado, controlado com dois braços (grupos) de estudo;
- Conduzido em 16 centros clínicos nos EUA;
- Aprovado pelo CEP de cada centro;
- O estudo não foi cegado (aberto), mas os avaliadores clínicos e dos *end-points* desconheciam as atribuições dos grupos do estudo.



unidade de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## METODOLOGIA

- O estudo foi patrocinado pelo *National Institutes of Health*, com apoio adicional de outros parceiros federais e centros de pesquisa clínica de várias instituições participantes (nenhum dos apoiadores teve qualquer papel no desenho do estudo, na análise de dados ou na apresentação dos resultados);



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Aproximadamente 5.000 voluntários com diabetes tipo 2, conforme critérios de elegibilidade:

**Critérios de Inclusão**

- Homens e mulheres com idade 45-75 anos;
- Diabetes mellitus tipo 2 determinada pelo auto-relato com verificação (registros médicos, tratamento atual, verificação a partir de prestador de cuidados de saúde ou resultados de testes que satisfazem os critérios de 1997 da *American Diabetes Association*);

Indivíduos com história clínica fortemente sugestiva de diabetes tipo 1 serão excluídos.

- IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (> 25 kg/m<sup>2</sup> em pacientes que estiverem tomando insulina);



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- PAS < 160 mm Hg e PAD < 100 mm Hg;
- Hemoglobina glicada (HbA1c) < ou = 11%;
- Nível de triglicédeos (jejum) < 600 mg;
- Capacidade para realizar um teste ergométrico (esforço máximo) válido, sugerindo que seja seguro para exercícios;
- Relação estabelecida com um prestador de cuidados de saúde primários;
- Os pacientes podem estar usando qualquer tipo de medicamento hipoglicemiante, porém a porcentagem daqueles que recebem insulina limitou-se no estudo a menos de 30%;
- Pacientes com e sem história de doença cardiovascular (aumentar a generalização dos resultados).



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Critérios de Exclusão**

(Indivíduos para quem a perda de peso pode não ser segura, aqueles que podem ter dificuldade em aderir à intervenção de estilo de vida ou aqueles com condições médicas que possam interferir com os objetivos de intervenção).

**CE para fatores que possam limitar a aderência às intervenções ou afetar a condução do estudo**

- Consentimento informado;
- Diagnóstico atual de esquizofrenia / transtornos psicóticos / transtorno bipolar / hospitalização por depressão nos últimos 06 meses;
- Auto-relato de abuso de álcool ou substâncias nos últimos 12 meses;
- Planos de mudança para uma área não atendida pelo estudo ou planos de viagem que não permitam a plena participação no estudo;



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Falta de apoio do prestador de cuidados de saúde primários ou membros da família;
- Não preenchimento do *run-in* para o consumo alimentar e exercício físico;
- Perda de peso superior a 10 libras nos últimos três meses;
- Uso atual de medicamentos para perda de peso;
- Incapacidade auto-relatada para andar dois quarteirões;
- História da cirurgia bariátrica e afins;
- Tratamento crônico com corticosteróides sistêmicos;
- Outro membro da família participante ou membro da equipe do estudo;
- Peso superior a 350 libras;
- Outros fatores médicos, psiquiátricos ou comportamentais que na opinião do PI possam interferir na participação no estudo ou na capacidade de acompanhar a intervenção.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**CE para fatores que possam limitar a aderência às intervenções ou afetar a condução do estudo**

- Participante grávida ou amamentando;
- Câncer necessitando de tratamento nos últimos cinco anos;
- HIV positivo (auto-relato);
- Tuberculose ativa (auto-relato) ;
- Doença cardiovascular (ataque cardíaco ou procedimento nos últimos três meses ou a participação em um programa de reabilitação cardíaca nos últimos três meses último, AVC ou história / tratamento para ataques isquêmicos transitórios nos últimos três meses, ou história documentada de embolia pulmonar nos últimos seis meses);
- Participantes que atenderem a qualquer um dos seguintes critérios: angina pectoris instável ou angina pectoris em repouso; histórico de parada cardíaca; arritmia ventricular complexa em repouso ou com exercício (ex.: taquicardia ventricular); fibrilação atrial não controlada; insuficiência cardíaca congestiva classe classe III ou IV NYHA; miocardite aguda, pericardite ou miocardiopatia



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

hipertrofica; estenose aórtica clinicamente significativa; bloqueio de ramo esquerdo ou marcapasso cardíaco, a menos que avaliado e liberado para participação por um cardiologista; desfibrilador cardíaco; transplante de coração; histórico de aneurisma da aorta de pelo menos 7 cm de diâmetro ou correção de aneurisma da aorta; frequência cardíaca de repouso inferior a 45 batimentos por minuto ou superior a 100 batimentos por minuto;

- Qualquer anormalidade durante o teste de esforço máximo que indica que não seria seguro participar do grupo de intervenção;
- Aqueles com risco moderado a elevado de complicações cardíacas durante o exercício e / ou que são incapazes de auto-regular a atividade ou compreender o nível de atividade recomendada;
- Doença renal;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica que possa limitar a capacidade de seguir o protocolo (critério do investigador);
- Auto-relato de hepatite crônica B ou C ou cirrose;
- Doença inflamatória intestinal necessitando de tratamento no último ano;



**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Síndrome de Cushing (diagnóstico clínico ou auto-relato);
- Acromegalia (diagnóstico clínico ou auto-relato);
- Amputação de membros inferiores como resultado de causas não-traumáticas;
- Qualquer transplante de órgãos importantes (não inclui córnea ou transplante de cabelo);
- Condições não especificamente mencionadas podem servir como critérios de exclusão, a critério do centro clínico.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

### INTERVENÇÕES DO ESTUDO

Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados para de um dos dois grupos, com estratificação de acordo com o local clínico:

- **Intervenção intensiva de estilo de vida** (grupo de intervenção);
- **Apoio e educação do diabetes** (grupo controle).

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Intervenção intensiva de estilo de vida**

- Baseada em pesquisas recentes sobre as estratégias para indução e manutenção da perda de peso;
- Intervenção semelhante a utilizada no *Diabetes Prevention Program* (DPP);
- Atingir e manter a perda de peso de pelo menos 7% (encorajamento de 10%), concentrando-se na redução da ingestão calórica e aumento da atividade física;
- Sessões de aconselhamento em grupo e individual conduzidas por nutricionistas, especialistas em exercício e terapeutas comportamentais certificados pelo estudo:



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Programa das sessões:

- 1-6 meses: 3 Grupo e 1 Ind. / mês;
- 7-12 meses: 2 Grupo e 1 Ind. / mês;
- Anos 2 a 4: 1 Ind. e 1 contato telefônico/e-mail / mês;
- Após 4 anos: 1 Ind. / mês e 2 ou 3 Grupo / ano.

**Estratégias específicas de intervenção:**

- Meta de 1200-1800 kcal/dia com estratificação de acordo com o peso inicial ( < 30% de calorias provenientes de gordura e > 15% provenientes de proteína); <http://www.lipidsonline.org/abstracts/abstract43&dpg=11>
- Uso de produtos de substituição da refeição (preocupação especial com hipoglicemia)
- Pelo menos 175 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana (pelo menos 10 min/dia);
- Estratégias comportamentais.



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Apoio e educação do diabetes**

- 03 sessões de grupo por ano durante os primeiros 4 anos. Nos anos seguintes, a frequência foi reduzida a uma sessão por ano.
  - 1 sessão/ano relacionada a dieta/nutrição;
  - 1 sessão/ano relacionada a exercícios;
  - 1 sessão/ano de apoio (como viver com diabetes). sessões de caráter informativo;
- Atendimentos clínicos para avaliação anual e contatos telefônicos para a coleta de dados e monitoramento de segurança.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Todos os ajustes de medicamentos foram feitos pelo prestador de cuidados de saúde do paciente, com exceção de alterações temporárias nas medicações hipoglicemiantes, realizadas pela equipe do estudo para reduzir o risco de hipoglicemia no grupo de intervenção.

Os pacientes e seus prestadores de cuidados de saúde receberam relatórios anuais sobre atualizações dos fatores de risco cardiovasculares dos pacientes e as metas recomendadas pela American Diabetes Association.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## AVALIAÇÕES DO ESTUDO

- Na visitas anuais, os membros certificados da equipe que desconheciam as alocações dos grupos do estudo mediam peso, circunferência da cintura e pressão arterial, além de avaliar o uso de medicamentos e obter sangue para análise em um laboratório central.
- Testes de esforço máximo foram realizados no total da amostra antes da randomização.
- Testes de esforço submáximo foram realizados em toda a população do estudo nos anos 1 e 4 e em um subgrupo de pacientes no ano 2.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Durante as visitas anuais e telefonemas a cada 6 meses, os membros da equipe que desconheciam as alocações dos grupos do estudo questionaram os pacientes sobre todos os eventos médicos e hospitalizações.
- Essas investigações foram acrescentadas com pesquisas em bancos de dados nacionais para mortes.
- Hospital e outros registros foram revisados para potenciais eventos cardiovasculares, de acordo com critérios padronizados por revisores que desconheciam as alocações dos grupos do estudo.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## END POINTS DO ESTUDO

• **End point primário**

**Primeira ocorrência de um desfecho cardiovascular composto.**

- Inicialmente, o desfecho composto incluía morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal. O período máximo de acompanhamento (*follow-up*) previsto foi de 11,5 anos.
- Durante os primeiros dois anos do estudo, a taxa de eventos primários no grupo controle foi abaixo do esperado. Por isso, hospitalização por angina foi adicionada ao desfecho primário e o acompanhamento planejado foi estendido para um máximo de 13,5 anos.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Três **desfechos cardiovasculares compostos secundários** também foram examinados:

- morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal (o desfecho primário original);
- morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, AVC ou hospitalização por angina; e
- morte por qualquer causa, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por angina, cirurgia de revascularização do miocárdio, intervenção coronária percutânea, hospitalização por insuficiência cardíaca ou doença vascular periférica.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Determinada a inclusão de **5.000 pacientes**

- poder de mais de 80% para detectar uma diferença de 18% entre os grupos na taxa de maiores eventos cardiovasculares (*com base na redução da mortalidade entre pacientes com diabetes tipo 2 e da perda de peso voluntária em um estudo observacional*);
- $\alpha = 0,05$ ;
- taxa de desfecho primário de 2% por ano no grupo controle (*com base em estudos com desfechos semelhantes, além da viabilidade e importância para a saúde pública*);
- acompanhamento máximo planejado de 13,5 anos.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## Cronograma inicial

**11. STUDY TIMELINE**

Look AHEAD will be conducted over a fifteen-year period from October 1, 1999 to July 31, 2015. There are five operational phases for the trial:

Trial Activities	Calendar Time
Protocol Development and Review	10/29/99 - 02/06/01
MOP Development, Central Staff Training	02/07/01 - 05/31/01
Recruitment and Enrollment	06/01/01 - 04/30/04
Follow-up	06/01/01 - 08/31/14
Close-out and Analysis	09/01/14 - 07/31/15



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**14/09/2012:** com base em uma *futility analysis* e recomendação do conselho de monitoramento e segurança de dados, os principais patrocinadores do estudo instruíram os investigadores do estudo a finalizar a intervenção.

Naquele momento, a probabilidade de observar um resultado positivo significativo no final do período de acompanhamento planejado foi estimada em 1%.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

## RESULTADOS

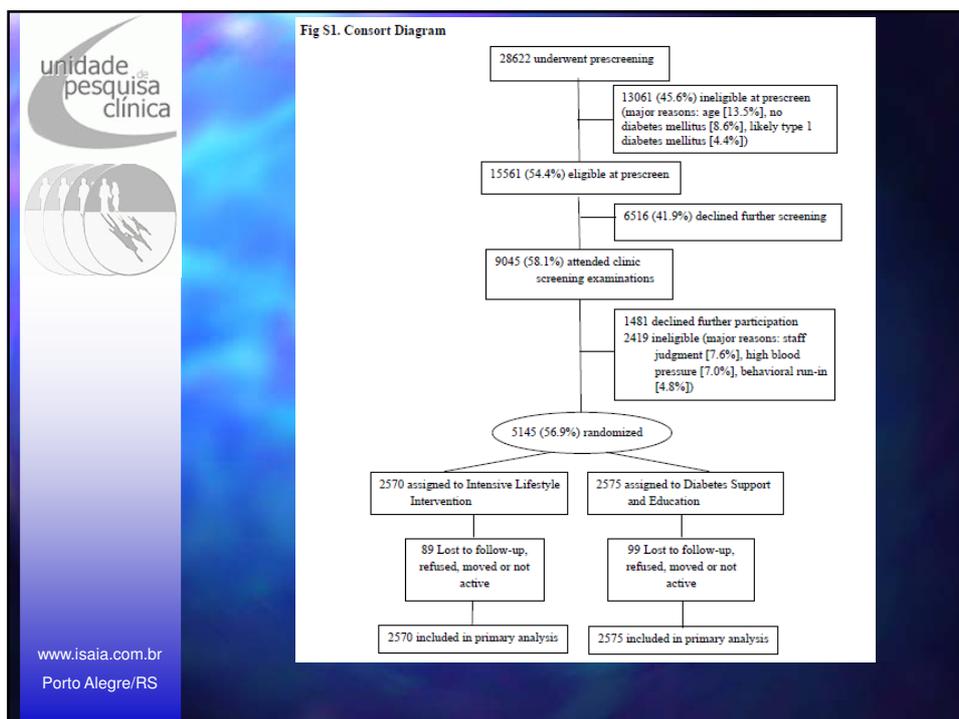
### Participantes do estudo

Agosto/2001 - Abril/2004: 5.145 pacientes foram incluídos e randomizados para participar da intervenção intensiva de estilo de vida (2.570) ou para receber apoio e educação do diabetes (2.575).

As características dos pacientes dos dois grupos foram semelhantes no início do estudo (Tabela).

Quando a intervenção foi interrompida (14/09/2012), o período de acompanhamento médio foi de 9,6 anos (8,9 - 10,3) com perda de seguimento de menos de 4% para todos os pacientes randomizados.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Variable	Control Group (N = 2575)	Intervention Group (N = 2570)
Age — yr	58.9±6.9	58.6±6.8
Female sex — no. (%)	1537 (59.7)	1526 (59.4)
Race or ethnic group — no. (%) <sup>†</sup>		
Black	404 (15.7)	400 (15.6)
Native American	128 (5.0)	130 (5.1)
Asian or Pacific Islander	21 (0.8)	29 (1.1)
White	1631 (63.3)	1621 (63.1)
Hispanic	340 (13.2)	340 (13.2)
Other	51 (2.0)	50 (1.9)
History of cardiovascular disease — no. (%) <sup>‡</sup>	348 (13.5)	366 (14.2)
Use of insulin — no. (%) <sup>§</sup>	410 (16.5)	382 (15.4)
Current smoking — no. (%)	110 (4.3)	117 (4.6)
Median duration of diabetes (interquartile range) — yr	5.0 (2.0–10)	5.0 (2.0–10)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

Weight — kg	101±19	101±20
Body-mass index <sup>¶</sup>	36.0±5.8	35.9±6.0
Waist circumference — cm	114±14	114±14
Glycated hemoglobin — %	7.3±1.2	7.2±1.1
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	129±17	128±17
Diastolic	70.4±9.6	69.9±9.5
Cholesterol — mg/dl		
High-density lipoprotein	43.5±12	43.4±12
Low-density lipoprotein	112±32	112±32
Median triglycerides (interquartile range) — mg/dl	152 (107–218)	155 (110–221)

\* Plus-minus values are means ±SD. There was no significant difference between the two study groups in any baseline characteristic except systolic blood pressure (P<0.01). To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

† Race was self-reported.

‡ A history of cardiovascular disease was defined as a previous myocardial infarction or stroke, congestive heart failure, or a previous cardiovascular procedure (coronary-artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, carotid endarterectomy, angioplasty of a lower-extremity artery, or aortic aneurysm repair).

§ The use of insulin was measured in 2479 patients in the control group and 2485 patients in the intervention group.

¶ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

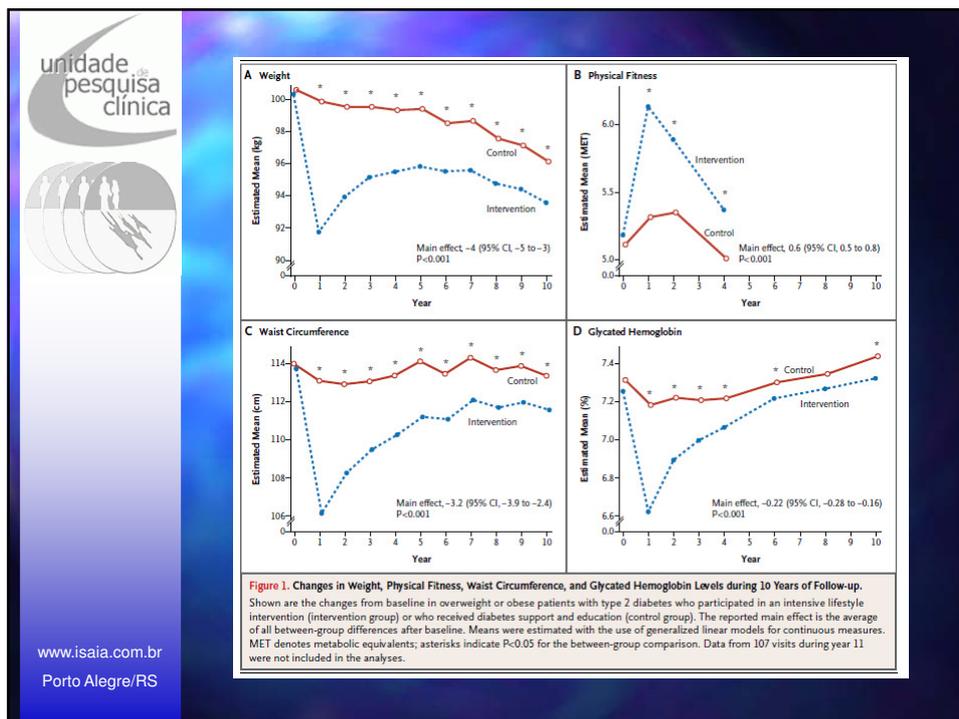
---

### Peso, Circunferência da Cintura e Condicionamento físico

Grupo de intervenção apresentou, significativamente, maiores reduções de peso e circunferência da cintura e melhora no condicionamento físico do que aqueles no grupo de controle.

Diferenças na média de perda de peso foi maior em 1 ano (8,6% no grupo de intervenção versus 0,7% no grupo controle), mas permaneceu significativa durante todo o estudo.

Quando o estudo foi encerrado, a perda de peso média comparada ao início do estudo foi de 6,0% no grupo de intervenção e 3,5% no grupo de controle.



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

### Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares

Durante o primeiro ano de acompanhamento, os pacientes do grupo de intervenção tiveram melhorias maiores do que o grupo controle nos níveis de hemoglobina glicada e em todos os outros fatores de risco cardiovascular medidos, com exceção dos níveis do colesterol LDL.  
[http://www.lipidsonline.org/slides/slideimgs/talk043\\_s009\\_1.pdf](http://www.lipidsonline.org/slides/slideimgs/talk043_s009_1.pdf)

A diferença entre os grupos para os fatores de risco cardiovascular diminuiu ao longo do tempo, com o nível de hemoglobina glicada e PAS mostrando as maiores diferenças mantidas.

Os níveis de colesterol LDL foram menores no grupo controle do que no grupo de intervenção (diferença média de 1,6 mg/dL ou 0,04 mmol/l durante os 10 anos de acompanhamento).

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

O uso de medicamentos anti-hipertensivos, estatinas e insulina foi menor no grupo de intervenção do que no grupo controle.

**Desfechos clínicos**

O desfecho primário composto (a primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina) ocorreu em **403 pacientes no grupo de intervenção** e **418 no grupo controle**, sem diferença significativa entre os grupos (P = 0,51).

Também não houve diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito aos desfechos secundários compostos pré-especificados ou qualquer um dos eventos cardiovasculares individuais que constituem os desfechos compostos.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Other Cardiovascular Outcomes.\***

Outcome	Patients with Event no.	Control Group no. of events (rate/100 person-yr)	Intervention Group no. of events (rate/100 person-yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Primary outcome</b>					
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina	821	418 (1.92)	403 (1.83)	0.95 (0.83–1.09)	0.51
<b>Secondary outcomes</b>					
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	550	283 (1.25)	267 (1.17)	0.93 (0.79–1.10)	0.42
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	1025	529 (2.43)	496 (2.25)	0.93 (0.82–1.05)	0.23
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for angina, CABG, PCI, hospitalization for heart failure, carotid endarterectomy, or peripheral vascular disease	1177	600 (2.81)	577 (2.67)	0.94 (0.84–1.05)	0.29
<b>Other cardiovascular outcomes</b>					
<b>Death</b>					
Any cause	376	202 (0.86)	174 (0.73)	0.85 (0.69–1.04)	0.11
Cardiovascular cause	109	57 (0.24)	52 (0.22)	0.88 (0.61–1.29)	0.52
<b>Myocardial infarction</b>					
Fatal or nonfatal†	354	191 (0.84)	163 (0.71)	0.84 (0.68–1.04)	0.11
Fatal	16	11 (0.05)	5 (-0.02)	0.44 (0.15–1.26)	0.13
Nonfatal	342	183 (0.80)	159 (0.69)	0.86 (0.69–1.06)	0.16
Hospitalization for angina	390	196 (0.87)	194 (0.85)	0.97 (0.80–1.19)	0.79
Stroke	165	80 (0.34)	85 (0.36)	1.05 (0.77–1.42)	0.78
Heart failure	218	119 (0.51)	99 (0.42)	0.80 (0.61–1.04)	0.10
CABG	525	269 (1.21)	256 (1.14)	0.93 (0.78–1.10)	0.41
Carotid endarterectomy	54	25 (0.11)	29 (0.12)	1.10 (0.64–1.87)	0.74

\* CABG denotes coronary-artery bypass grafting, and PCI percutaneous coronary intervention.  
† Patients who had both nonfatal and fatal myocardial infarctions were counted only once.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

### Eventos Adversos

Foram monitorados como plausíveis de serem afetados pela intervenção os EAs: hipoglicemia grave, cálculos biliares, fraturas, amputações e insuficiência cardíaca congestiva.

Embora a taxa de fraturas auto-relatadas diferiram significativamente entre os grupos (2,51 por 100 pessoas-ano no grupo de intervenção *versus* 2,16 por 100 pessoas-ano no grupo controle,  $P = 0,01$ ), não houve diferença significativa na taxa de fraturas analisadas (1,66 e 1,64 por 100 pessoas-ano, respectivamente,  $P = 0,83$ )

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

### DISCUSSÃO

- Em um acompanhamento médio de quase 10 anos, não houve diferença significativa na morbidade e mortalidade cardiovascular entre os dois grupos.
- Os achados mostraram que adultos com sobrepeso ou obesos com diabetes tipo 2 podem perder peso e manter uma perda de peso modesta durante um período de 10 anos.
- Intervenções de estilo de vida de componentes múltiplos em configurações típicas de ensaios clínicos alcançaram uma perda de peso inicial de 7 a 10%, com perda de peso máxima em 1 ano, seguida pela recuperação gradual.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Entretanto, poucos estudos forneceram uma intervenção contínua por um período prolongado.
- Neste estudo, a perda média de peso inicial no grupo de intervenção foi de 8,6%, seguida pela recuperação de peso ao longo de 5 anos e, em seguida, uma redução gradual no peso, resultando em uma perda de peso média de 6,0% ao final do ensaio clínico.
- O grupo controle teve uma perda de peso gradual, mas consistente ao longo do estudo, resultando em uma perda de peso média de 3,5% no final do estudo.
- O grupo de intervenção também teve maiores melhorias no condicionamento físico, especialmente em 1 ano.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Explicações possíveis consideradas pela equipe do estudo para a falta de diferença significativa nas taxas de eventos cardiovasculares entre os grupos:
  - Uma possibilidade é que o estudo não tinha poder suficiente.

... Porém, não se acredita que isso explica o resultado negativo: o intervalo de confiança de 95% para o desfecho primário exclui o benefício/vantagem de 18% ou mais direcionados no desenho do estudo.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Outra possibilidade é que **pode ser necessária** uma **manutenção da perda de peso maior do que a alcançada no grupo de intervenção** para reduzir o risco de doença cardiovascular.

A diferença da perda de peso entre os dois grupos do estudo foi, em média, de 4% ao longo do estudo, mas apenas 2,5% no final.

No entanto... o estudo foi planejado para testar os efeitos de uma intervenção intensiva de estilo de vida e **a perda de peso alcançada no grupo de intervenção é representativa do melhor que se pode alcançar com abordagens atuais de estilo de vida.**

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

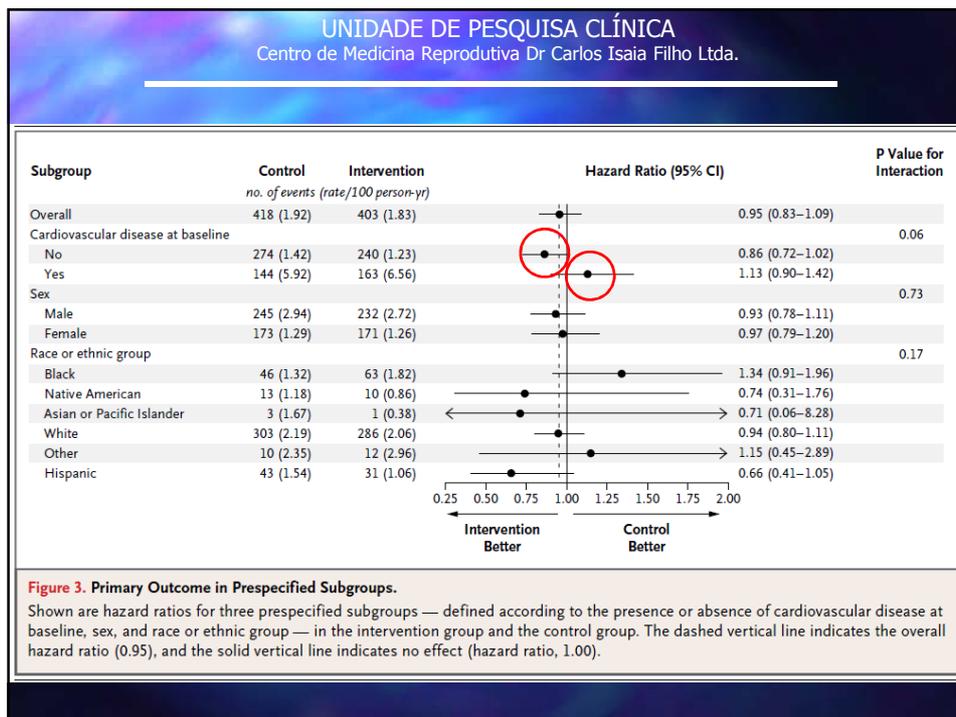
- A prestação de sessões educacionais e o aumento do uso de estatinas no grupo de controle em comparação com o grupo de intervenção **pode ter diminuído a diferença entre os dois grupos**

- Além disso, a intensificação do tratamento dos fatores de risco cardiovascular em cuidados médicos de rotina nos dois grupos de estudo pode ter tornado **mais difícil de demonstrar o benefício relativo à intervenção intensiva de estilo de vida.**

- A intervenção também pode ter tido **efeitos diferentes em diferentes subgrupos.**

Embora **não houve diferença significativa** entre os subgrupos, os dados sugerem que **a taxa de eventos para o desfecho primário foi menor (não significativamente)** no grupo intervenção do que no grupo controle entre os **pacientes sem história de doença cardiovascular** no início do estudo, mas que era **maior (não significativamente)** no grupo de intervenção do que no grupo controle entre **aqueles com doença cardiovascular** no início do estudo.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**• Existem várias limitações para esses achados:**

- Foi usada uma **intervenção** de estilo de vida **específica** focada em alcançar a perda de peso **através de restrição calórica e aumento da atividade física.**
- ↪ Não está claro se uma intervenção focada em **mudanças na composição da dieta** pode ter desfechos diferentes.
- Além disso, foram **incluídos pacientes com diabetes tipo 2** que foram **motivados a perder peso** através de uma intervenção de estilo de vida e que **poderiam completar com sucesso um teste de esforço máximo** no início do estudo.
- ↪ Assim, os **resultados não podem ser generalizados a todos os pacientes com diabetes tipo 2.**

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

O achado de que a **intervenção intensiva de estilo de vida**, em comparação com o apoio e educação do diabetes, **não reduziu o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular** deve ser **considerado no contexto de outros efeitos positivos observados** com esta intervenção.

- **melhorias clinicamente significativas nos níveis de hemoglobina glicada** do grupo de intervenção (o que poderia explicar estes **pacientes eram menos propensos a serem tratados com insulina** durante o período de acompanhamento).
- **pacientes do grupo de intervenção foram mais propensos a terem uma remissão parcial de diabetes** durante os 4 primeiros anos do estudo do que aqueles no grupo de controle.
- outros benefícios identificados durante os primeiros anos do estudo: **reduções na incontinência urinária, apneia do sono e depressão e melhorias na qualidade de vida, capacidade física e mobilidade.**

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Ademais, a intervenção intensiva no estilo de vida também foi demonstrada para prevenir ou retardar o desenvolvimento da diabetes tipo 2 em outros estudos.

Concluindo, **o estudo Look AHEAD mostrou que uma intervenção intensiva de estilo de vida não reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em comparação com um programa controle de apoio e educação do diabetes entre pacientes com sobrepeso ou obesos com diabetes tipo 2.**

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**ANÁLISE DO ESTUDO**  
 (contribuições Luis Cláudio Correia – Blog Medicina Baseada em Evidências)

Quando um estudo pode apresentar resultados negativos?

- Quando de fato **não há benefícios na intervenção testada**;
- Devido a **erros sistemáticos (vieses)** ou **aleatórios (acaso)**.

*“O resultado de qualquer estudo deve ser visto com ceticismo até que se aplique a análise sistemática da veracidade da evidência. Ceticismo é bom, pois nos deixa mais atentos.”*  
 Luis Cláudio Correia

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Erros Sistemáticos (vieses)**

Equação de um estudo clínico:

INTERVENÇÃO → DESFECHO

- Quais as falhas metodológicas poderiam ter resultado em um **falso negativo**?

Erros na aplicação da intervenção ou aferição do desfecho

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Analisando a intervenção do estudo ...

A intervenção foi **adequada**? Promoveu as **alterações antropométricas e fisiológicas que teoricamente resultariam em benefício** clínico? A **redução de peso** foi suficiente?

- O grupo controle...

O **grupo controle foi adequado**, de forma a **diferir da intervenção**, gerando um **contraste** capaz de promover uma possível diferença de desfecho entre os grupos?

- Por questões éticas, o grupo controle também recebeu aconselhamento, embora em menor intensidade.

A **melhora** apresentada pelo grupo controle foi **grande o suficiente para invalidar o estudo**?



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Os end points do estudo ...

Os **desfechos** estavam **bem delineados** de forma a evitar possíveis vieses de aferição?

- Período de follow-up...

Em se tratando de intervenções relacionadas a hábitos de vida, o **tempo de acompanhamento foi suficiente** para possibilitar a verificação de benefício clínico?

- Viés de confusão...

Houve **diferença entre os grupos** capaz de provocar heterogeneidade nos desfechos?


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

• Viés de desempenho ...

A maior frequência do uso de estatinas e anti-hipertensivos no grupo controle poderia tê-lo tornado menos predisposto aos desfechos, anulando uma eventual superioridade do grupo intervenção?

Diferença no uso de estatinas: 74% no grupo de intervenção *versus* 71% no grupo controle  
 Diferença no uso de anti-hipertensivos (88% no grupo de intervenção *versus* 87% no grupo controle).

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

• Erros aleatórios...

Analisando o cálculo amostral:

- Poder estatístico suficiente para evitar o erro tipo II?
- Índice de confiança adequado?
- Grau de diferença estimado suficiente?

(taxa de desfecho primário no grupo controle e diferença que se espera detectar entre os grupos)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

### REFERÊNCIAS

Williamson DF. Weight loss and mortality in persons with type-2 diabetes mellitus: a review of the epidemiological evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:Suppl 2:14-21.

Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009;22:93-108.

Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2613-7.

[www.lookaheadtrial.org](http://www.lookaheadtrial.org)

The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-154

Correia LC. LOOK AHEAD. Medicina Baseada em Evidências. Disponível em: <http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/2013/07/look-ahead.html>. Acesso em: 17 mar 2014.