



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MIGUEL NUNO FERNANDES LUCAS

***Impacto do exercício físico na prevenção de complicações
macrovasculares em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2:
uma revisão sistemática e meta-análise***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA INÊS ROSENDO CARVALHO E SILVA CAETANO

PROFESSORA DOUTORA BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA

ABRIL/2019

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**Impacto do exercício físico na prevenção de complicações
macrovasculares em pessoas com Diabetes *Mellitus* Tipo 2:
uma revisão sistemática e meta-análise**

MIGUEL NUNO FERNANDES LUCAS¹

PROFESSORA DOUTORA INÊS ROSENDO CARVALHO E SILVA CAETANO^{1,2}

PROFESSORA DOUTORA BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²USF Coimbra Centro, Coimbra, Portugal

e-mail: mnflucas@gmail.com

ABRIL/2019

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Métodos	7
Resultados	11
Discussão e Conclusão	17
Agradecimentos	19
Referências	20
Anexos	22

Lista de Abreviaturas

ADA – *American Diabetes Association*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DAP – Doença Arterial Periférica

DCA – Doença Cardiovascular Aterosclerótica

DM – *Diabetes Mellitus*

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

IMC – Índice de Massa Corporal

ITB – Índice tornozelo/braço

OR – *Odds Ratio*

Resumo

Introdução: A Diabetes *Mellitus* (DM) Tipo 2 é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizado por vários graus de insulinoresistência, diminuição da secreção de insulina e aumento da produção de glicose. As complicações macrovasculares da DM são semelhantes a eventos cardiovasculares em não-diabéticos, porém têm uma maior incidência em pessoas com DM. Eventos e mortalidade por doença coronária são até cinco vezes superiores em doentes com DM e o impacto da hiperglicemia crônica nestes casos é pouco claro. O exercício físico diminui a incidência de eventos cardiovasculares na população em geral, contudo, o seu papel nos doentes com DM Tipo 2 não está completamente esclarecido. O objetivo desta revisão sistemática é descrever o impacto do exercício físico, como fator isolado, na prevenção das complicações macrovasculares em pessoas com DM Tipo 2 e sumarizar os resultados dos artigos originais publicados nos últimos dez anos.

Métodos: Para elaborar esta revisão sistemática foi realizada pesquisa de literatura em dezembro de 2018 na *Pubmed* e *Embase*. Foram utilizados termos MeSH e a terminologia *Emtree* equivalente, com os filtros de “*English*”, “*Portuguese*”, “*Randomized Controlled Trials*” e “*Ten years*”. Foi feita seleção de artigos por resumos e depois por leitura de texto integral por dois revisores independentes e os resultados finais foram analisados em meta-análise cumulativa.

Resultados: Posteriormente à pesquisa de literatura foi realizado *screening* de 400 artigos. No final, apenas dois artigos foram elegíveis. Nesses dois artigos incluídos na meta-análise ($I^2=46\%$), o grupo sujeito a intervenção de exercício físico apresenta incidência mais baixa de eventos macrovasculares do que o grupo de controle, ainda que sem significância estatística ($p=0,310$). Contudo, uma meta-análise cumulativa comprova os benefícios do exercício físico na prevenção de eventos macrovasculares ($OR=0,29$; $p=0,048$). A qualidade ao longo dos estudos foi classificada como moderada.

Conclusão: Em períodos de seis a vinte e quatro meses de *follow-up*, de pessoas com DM Tipo 2, comprovou-se, neste trabalho, a prevenção de eventos macrovasculares num grupo de intervenção por exercício físico, com evidência de qualidade moderada. A informação disponível para o tema deste trabalho foi escassa, pelo que novos estudos longitudinais com *follow-up* a longo prazo de pessoas com diabetes sem doença cardiovascular aterosclerótica, sujeitos a intervenção por exercício físico, deverão ser realizados.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 2, Exercício, Terapia por Exercício, Doenças Cardiovasculares, Transtornos Cerebrovasculares, Doença Vascular Periférica.

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a heterogenous group of disorders characterized by various grades of insulin resistance, decrease of insulin secretion and increase of glucose production. Macrovascular complications of DM are similar to cardiovascular events in non-diabetics, however, they have a higher incidence on people with DM. Mortality and events by coronary disease are up to five times higher in patients with DM and the impact of chronic hyperglycaemia is unclear on these cases. Exercise lowers the incidence of cardiovascular events in general population, however its role on patients with Type 2 DM isn't completely enlightened. The objective of this systematic review is to describe the impact of exercise as an isolated factor, on prevention of macrovascular complications in patients with Type 2 DM and summarize results of original articles published during the last ten years.

Methods: To elaborate this systematic review, we performed a literature search on December 2018 on *Pubmed* and *Embase*. We used MeSH terms and *Emtree* equivalent terminology, with the following filters "English", "Portuguese", "Randomized Controlled Trials" e "Ten years". The selection of the studies was done by summaries and after that by reading of the full text by two independent reviewers and the final results were analysed on a cumulative meta-analysis.

Results: After the literature search we performed a screening of 400 articles. In the end only two articles were eligible. On these two studies included on meta-analysis ($I^2 = 46\%$), the intervention group showed a lower incidence of macrovascular events than the control group, yet without statistical significance ($p=0.310$). However, a cumulative meta-analysis demonstrates the benefits of physical exercise in the prevention of macrovascular events ($OR=0.29$; $p=0.048$). The quality across the studies was classified as moderate.

Conclusion: At six weeks and four months of follow up of people with Type 2 DM, the prevention of macrovascular events was proven in an intervention group by exercise therapy, with evidence of moderate quality. There is few information available regarding the subject of this work, suggesting the implementation of new studies with a long term follow-up of people with diabetes, on exercise therapy, without atherosclerotic cardiovascular disease.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Exercise, Exercise Therapy, Cardiovascular Diseases, Cerebrovascular Disorders, Vascular Peripheral Diseases.

Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia e pode ser classificada em dois grandes grupos, DM Tipo 1 e Tipo 2. A DM tipo 2 é um grupo heterogéneo de distúrbios caracterizado por vários graus de insulinoresistência, diminuição da secreção de insulina e aumento da produção de glicose. (1,2)

As complicações relacionadas com a DM são classificadas em microvasculares e macrovasculares. As complicações macrovasculares, existem em não-diabéticos, porém, são mais frequentes em pessoas com DM. De facto, eventos macrovasculares e mortalidade por doença coronária têm uma incidência até cinco vezes superior em pessoas com DM. (3) As complicações macrovasculares não têm uma definição consensual. De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), estas resumem-se a uma entidade, Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCA), definida como doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. (4) A DCA é a principal causa de mortalidade e morbidade em pessoas com DM (1) e resulta em \$37.3 bilhões de custos por ano nos EUA, (5) não existindo estimativas publicadas para Portugal. De acordo a literatura atual, o impacto da hiperglicemia crónica no surgimento de complicações macrovasculares é pouco claro. (1,2)

O estudo UKPDS demonstrou que por cada redução de 1% de HbA1c, ocorre uma diminuição das complicações microvasculares em 35%, e se o controlo for realizado a tempo, também reduz as complicações macrovasculares. (6) Em adição, uma meta-análise de 5 artigos demonstrou uma redução altamente significativa da incidência de EAM não fatal [OR 0.84 (95% CI 0.75-0.93), p=0.001] em pessoas com diabetes com controlo glicémico intensivo. Contudo, diferenças não significativas foram observadas por análise combinada de AVC não fatal, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas entre os grupos em comparação. A razão para a discordância dos resultados não foi clara. (7)

Apesar do exercício físico reduzir a HbA1c, (8–10) o seu papel na prevenção de eventos macrovasculares nas pessoas com DM tipo 2 não está completamente esclarecido.

O objetivo desta revisão sistemática é recolher evidência sobre o impacto do exercício físico, como fator isolado na prevenção das complicações macrovasculares em pessoas com DM Tipo 2 e analisar os resultados dos artigos originais publicados nos últimos dez anos.

Métodos

Protocolo e Registo

Esta revisão sistemática foi conduzida e reportada de acordo com as guidelines de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA) recommendations (Anexo II) e foi registada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em novembro de 2018 de acordo com um protocolo definido (Anexo III).

Critérios de Elegibilidade

População: Pessoas com DM Tipo 2

Intervenção: Exercício físico

Comparador: *usual care* ou intervenção sem prática de exercício físico

Outcome: Complicações Macrovasculares

Estudos: Ensaios Clínicos Randomizados Controlados

Participantes/População

Critérios de inclusão:

- Adultos do sexo masculino e feminino com diagnóstico de DM Tipo 2 de acordo com a classificação da *American Diabetes Association* (ADA), ou critérios médicos semelhantes.

Critérios de exclusão:

- Pessoas com DM Tipo 2 e doença cardiovascular concomitante.

Intervenções

Critérios de inclusão:

- Intervenção no estilo de vida, incluindo apenas terapia por exercício físico.
- Havendo tratamentos farmacológicos concomitantes estes teriam que ser idênticos no grupo com intervenção e grupo de controlo.

Critérios de exclusão:

- Outras intervenções no estilo de vida, nomeadamente dieta, concomitantes com a terapia por exercício físico.

Comparadores

Critérios de inclusão:

- Intervenção na DM com cuidados semelhantes ao grupo de intervenção, mas sem a realização de terapia por exercício.
- Especificações de tratamentos comparativos foram requeridas.

Critérios de exclusão:

- Tratamentos concomitantes diferentes do grupo de intervenção.

Estudos

Critérios de inclusão:

- Ensaios Clínicos Randomizados Controlados (RCTs) que comparassem intervenções com e sem terapia por exercício e que reportassem um *outcome* clínico de eventos macrovasculares (doença coronária, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular).
- *Full-text* escrito em Inglês ou Português

Medições de *outcome*

Os *outcomes* primários foram:

- Complicações Macrovasculares da DM, segundo a definição a ADA, como Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCA), incluindo Doença Coronária, Doença Cerebrovascular e Doença Arterial Periférica (DAP). Definimos Doença Coronária através da ocorrência de *angina pectoris* ou Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM). Definimos Doença Cerebrovascular através da ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico. Definimos DAP através da ocorrência de Isquemia dos Membros Inferiores ou de Índice Tornozelo Braço (ITB)<0,9. (11) Não foram considerados *outcomes* secundários.

Fontes de Informação e Pesquisa

Em dezembro de 2018, foi feita pesquisa de literatura na *Pubmed* utilizando os seguintes termos *MeSH*: “*Type 2, Diabetes Mellitus*”, “*Exercise*”, “*Cardiovascular diseases*”, “*Cerebrovascular disorders*”, “*Vascular peripheral diseases*” e na *Embase* utilizando a terminologia *Emtree* equivalente, aprimorando os resultados com os filtros de “*English*”, “*Portuguese*”, “*Randomized Controlled Trials*” e “*Publications in the last 10 years*”. O período de inclusão foi entre 2008 e 2018 e a última pesquisa foi realizada no dia 31 de dezembro de 2018.

As equações de pesquisa utilizadas foram:

PubMed

"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND ("Exercise"[Mesh] OR "Athletic Performance"[Mesh]) AND ("Cerebrovascular Disorders"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Peripheral Vascular Disease"[Mesh])

Embase

('physical activity, capacity and performance'/exp OR 'physical activity, capacity and performance') AND ('non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus') AND ('cerebrovascular disease'/exp OR 'cerebrovascular disease' OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease' OR 'peripheral vascular disease'/exp OR 'peripheral vascular disease') AND [randomized controlled trial]/lim AND [2008-2018]/py AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim

Seleção dos artigos

Para a seleção dos artigos foi utilizada, a plataforma *online*, *Covidence*. Esta plataforma espelha o processo multifásico de uma revisão sistemática, incluindo a extração de dados, diretamente no desenho do estudo. Os artigos progridem ordenadamente por cada fase de acordo com os votos recebidos. Em cada fase, os revisores podem explicitamente desempenhar papéis de voto diferentes, incluindo resolução de conflitos, enquanto mantém a ocultação, o que ajuda a reduzir viés. (12) O *screening*, pelo *abstract* e pelo *full-text*, foi feito independentemente por dois revisores e, em situações de discordância, a resolução foi por consenso.

Recolha de dados

Dados relevantes foram inseridos independentemente por dois revisores e discordâncias foram resolvidas por consenso.

Detalhes dos dados

Os detalhes reportados na extração de dados para cada artigo elegível incluíram: último nome do autor, ano de publicação, número de participantes, género, idade, IMC, critérios de inclusão, critérios de exclusão, critérios de diagnóstico de DM Tipo 2, detalhe das estratégias de intervenção e do controlo (tipo e duração da terapia, frequência e duração das sessões), medições de *outcome* relevantes (complicações macrovasculares) e resultados respetivos.

Risco de viés em estudos individuais

Todos os estudos elegíveis foram revistos independentemente por dois revisores com o intuito de avaliar o seu risco de viés de acordo com a *Cochrane Risk of Bias Tool*. Os seguintes sete campos foram reportados: *random sequence generation*, *allocation concealment*, *blinding of participants and personnel*, *blinding of outcome assessment*, *incomplete outcome data*, *selective reporting* e *other bias*. No geral, o risco de viés para

cada artigo foi apresentado como de “baixo risco”, “alto risco” ou “risco não claro” através do julgamento por ambos os revisores. Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Medidas de síntese

As medidas de síntese usadas foram os *odds ratio* determinados a partir dos valores reportados nos artigos.

Síntese de resultados

A avaliação da heterogeneidade entre os artigos realizou-se através do I^2 , sendo a medida global de efeito determinada a partir do modelo de efeitos aleatórios dado o reduzido número de estudos resultantes para a realização da meta-análise, independentemente do valor de heterogeneidade encontrado. A análise estatística foi conduzida pela aplicação *R Studio 1.1.463* para utilização do R, versão 3.3.0, usando a função *metabind* da *library meta* para a meta-análise e da função *cumul* da *library metafor* para a meta-análise cumulativa.

Risco de viés ao longo dos estudos

Considerando a proporção de informação dos estudos com baixo, alto ou risco não claro, os dois revisores apresentaram o seu julgamento acerca do risco de viés como: “baixo risco” se a maioria da informação fosse de artigos com baixo risco de viés, “alto risco” se a proporção de informação de artigos com alto risco de viés fosse suficiente para afetar a interpretação dos resultados, ou “risco não claro” se a maioria da informação fosse de artigos com baixo ou risco de viés não claro. Tendo em conta o que os RCTs a incluir contemplam intervenções no estilo de vida por exercício físico desvalorizou-se o campo *blinding of participants and personnel*, sendo que foi considerado de risco baixo ou indeterminado, de acordo com o reporte ou não de medidas para o tentar minimizar.

Qualidade da evidência ao longo dos estudos

A qualidade da evidência ao longo dos artigos para o *outcome* foi avaliada pela *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. Deste modo, foram utilizados critérios predefinidos, que definiram a qualidade como alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando os seguintes cinco tópicos [1] risco de viés (*downgrading* deve ser considerado quando “risco substancial de viés ao longo de grande parte do corpo da evidência” é suspeitado), [2] inconsistência (*downgraded* se $I^2 \geq 50\%$); [3] evidência indireta (*downgraded* se diferenças no PICO ou comparações indiretas); [4] imprecisão (*downgraded* se o tamanho a amostra é inferior ao esperado por cálculo num estudo individual de potência adequada (tamanho de informação ótimo) ou se o número de *outcomes* fosse muito baixo relativamente à amostra); e [5] viés de publicação. A qualidade da evidência ao

longo dos estudos para cada *outcome* foi avaliada por dois revisores independentes e discordâncias foram resolvidas por consenso.

Resultados

Seleção dos artigos

Foram analisados um total de 400 artigos, pelo título e *abstract*, e 380 foram excluídos porque não contemplavam o objetivo principal desta revisão sistemática, ou continham informação repetida. Após a avaliação do *full-text* dos 20 artigos restantes, apenas 2 foram elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática (Figura 1).

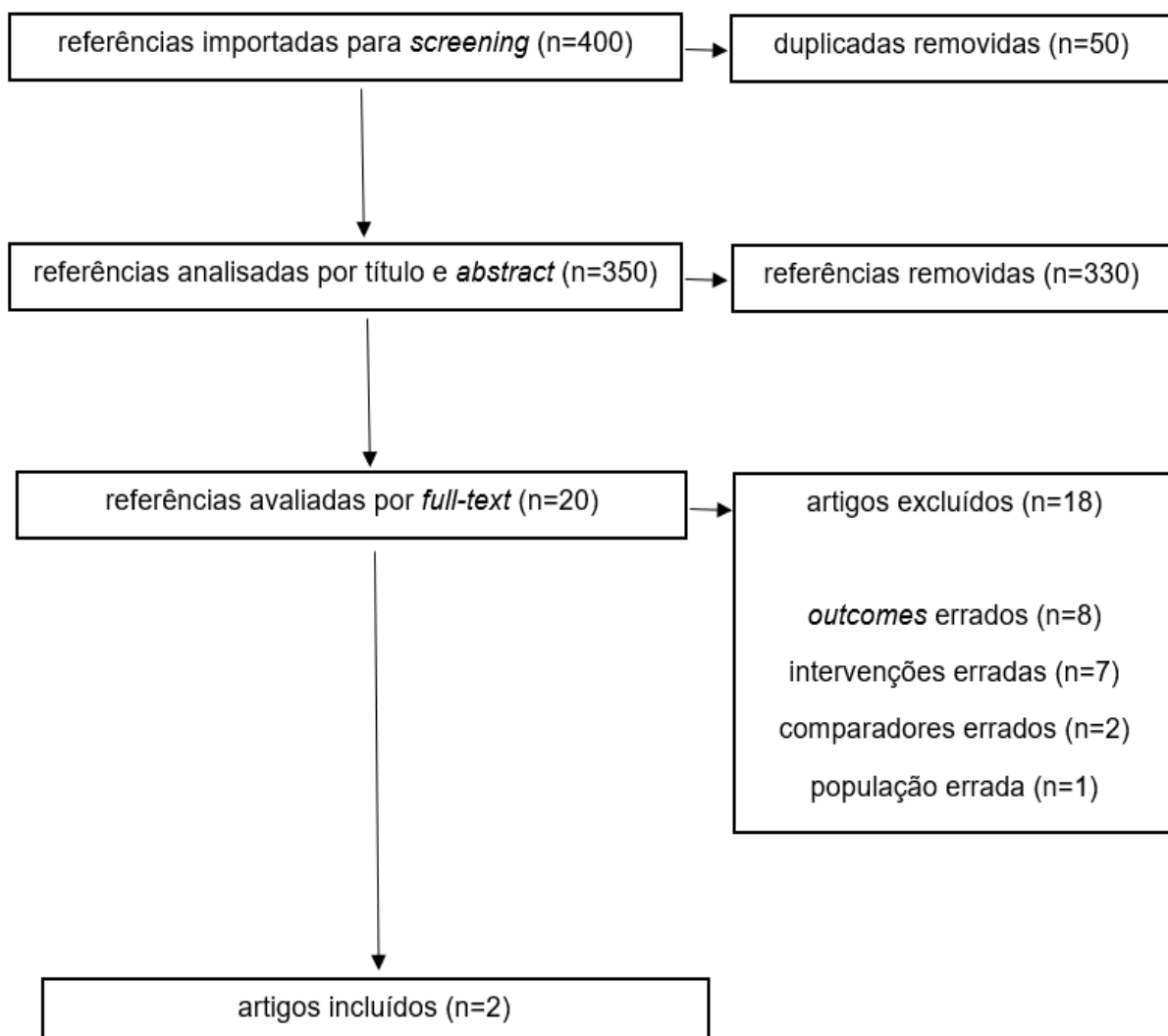


Figura 1: PRISMA *flow-chart* relativo à metodologia desta revisão sistemática

Caraterísticas dos artigos

As caraterísticas dos artigos incluídos estão descritas no Anexo I que sumariza a evidência gerada por cada estudo. Os estudos incluídos foram dois ensaios clínicos randomizados.

Participantes/População

Todos os participantes tinham diabetes Tipo 2 sem complicações macrovasculares diagnosticadas. Um total de 147 participantes foi randomizado em grupos de intervenção (n=70) ou de controlo (n=77). Dados adicionais podem ser consultados no Anexo I.

Intervenções

Todos os estudos apresentaram intervenção no estilo de vida com terapia de exercício físico. As estratégias utilizadas foram sessões com a duração de 60 a 90 minutos incluindo exercício aeróbio. As terapias de exercício variaram e foram as seguintes dentro dos artigos incluídos: [1] 3 sessões supervisionadas por semana de 10-15min de aquecimento, 45min de exercício físico aeróbio, em que cada sessão foi composta por 7 exercícios de carga realizados em 2 sets de 12 a 15 repetições; esta intervenção foi realizada com a duração de 6 meses; [2] 3-5 sessões supervisionadas por fisioterapeutas, por semana, em que cada sessão foi composta por 10min de aquecimento, 20min de dança aeróbia, 20min de bicicleta, 20min de treino de resistência e 5min de descanso; esta intervenção foi realizada durante 3 meses.

Medições de *outcome*

A análise considerou todos os *outcomes* de interesse (doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica) reportados em cada artigo, independentemente de serem *outcomes* primários ou secundários. Em “*Effect of exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*” foram reportados EAM e *angina pectoris* como formas de doença coronária. Em “*The Effect of Exercise Training on Ankle-Brachial Index in Type 2 Diabetes*” foram reportados resultados de ITB<0,9 assumidos como forma de DAP.

Risco de viés dentro dos artigos

O risco de viés dentro dos estudos foi avaliado através de sete critérios recomendados pela *Cochrane collaboration*. Os dois artigos incluídos não reportaram *allocation concealment* e *blinding of participants and personnel*, sem qualquer tipo de estratégia que assegurasse que o *outcome* não tenha sido influenciado pela falta de ocultação, ou, por outro lado, sem reconhecimento que a falta de ocultação tenha sido limitação por viés de *performance*. Deste modo, o risco de viés de *performance* foi classificado como não claro em ambos os

artigos. Os campos *selective reporting* e *other bias* foram classificados como apresentando baixo risco. Os campos *random sequence generation*, *blinding of outcome assessment* e *incomplete outcome data* apresentaram classificações díspares entre os dois artigos. O sumário da avaliação do risco de viés de cada estudo incluído está apresentado na Figura 2. Em “*The Effect of Exercise Training on Ankle-Brachial Index in Type 2 Diabetes*” classificou-se *blinding of outcome assessment*, *selective reporting* e *other bias* como baixo risco de viés e *random sequence generation*, *allocation concealment*, *blinding of participants and personnel* e *incomplete outcome data* foram classificados como risco não claro. Em “*Effect of exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*” classificou-se *random sequence generation*, *incomplete outcome data*, *selective reporting* e *other bias*, como baixo risco de viés e *allocation concealment*, *blinding of participants and personnel*, *blinding of outcome assessment* foram classificados como risco de viés não claro.

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Barone Gibbs <i>et al.</i> , 2013	?	?	?	+	?	+	+
Okada <i>et al.</i> , 2010	+	?	?	?	+	+	+

Figura 2: Sumário do risco de viés: julgamento dos revisores relativo a cada estudo incluído. “+” = baixo risco de viés; “?” = risco de viés não claro.

Resultados dos artigos individuais e síntese dos resultados

Efeito das intervenções

O *outcome* de interesse, evento macrovascular, está apresentado abaixo, com a informação sobre o efeito estimado do exercício físico nos *outcomes* primários e secundários dos artigos: doença coronária, doença cerebrovascular e DAP. Para facilitar a compilação dos efeitos do exercício físico nos *outcome measures* acima citados os dados foram agrupados

e são apresentados num *Forest Plot*. A descrição de cada intervenção realizada nos artigos incluídos está sumariada no Anexo I.

Efeito das intervenções individuais nas complicações macrovasculares

Em “*The Effect of Exercise Training on Ankle-Brachial Index in Type 2 Diabetes*”, cento e nove participantes distribuídos num grupo de exercício (n=49) e num grupo de controlo (n=60), foram submetidos a uma intervenção durante seis meses e foi avaliada a ocorrência do *outcome* DAP, medido através do ITB (Tabela 1). (13) A incidência de DAP foi de 6% no grupo de exercício e 8% no grupo de controlo. (13)

Em “*Effect of exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*”, trinta e oito participantes distribuídos num grupo de exercício (n=21) e num grupo de controlo (n=17) foram seguidos durante vinte e quatro meses, após randomização para intervenção por exercício físico com duração de três meses. Durante o *follow-up*, foi determinada a ocorrência dos seguintes *outcomes*: doença coronária e doença cerebrovascular incluindo a ocorrência de EAM, *angina pectoris* e AVC isquémico e hemorragia cerebral, respectivamente (Tabela 2). Após seguimento de vinte e quatro meses, a incidência de eventos macrovasculares foi de 30,77% no grupo de controlo (n=17), onde não houve qualquer intervenção de exercício físico. Por outro lado, nos utentes do grupo sujeito a uma intervenção de três meses de exercício físico (n=21), foi possível prevenir a ocorrência de eventos macrovasculares num período de vinte e quatro meses, sendo o tempo livre de ocorrência de eventos macrovasculares maior neste grupo, relativamente ao grupo controlo (p=0,0197). (14)

Tabela 1: Resultados do estudo “*The Effect of Exercise Training on Ankle-Brachial Index in Type 2 Diabetes*” Barone Gibbs et al. 2013

	Grupo de exercício (n=49)	Grupo de controlo (n=60)
ITB 1,00-1,39	38	32
ITB 0,90-0,99	8	23
ITB <0,90	3	5
Total de eventos macrovasculares	3	5

Tabela 2: Resultados do estudo “*Effect of exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*” Okada et al. 2010

	Grupo de exercício (n=21)	Grupo de controlo (n=17)
Angina pectoris	0	1
AVC	0	3
Hemorragia cerebral	0	0
EAM	0	0
Total de eventos macrovasculares	0	4

Em ambos os estudos, o grupo sujeito a intervenção de exercício físico apresenta incidência mais baixa de eventos macrovasculares do que o grupo de controlo.

Os dois estudos apresentam alguma heterogeneidade ($I^2=46\%$) ainda que não excessiva, justificável pelas diferenças nos métodos de ambos os estudos, e também pelo facto de apenas se considerar a ocorrência de eventos macrovasculares e não o tipo de eventos, que difere também entre estudos. Assim, e a juntar ao facto de apenas se considerarem dois estudos, a meta-análise considerou o modelo de efeitos aleatórios, o que se traduz num aumento da estimativa para a medida de efeito global.

Nenhum dos dois estudos apresenta um *odds ratio* (OR) estatisticamente significativo (Okada S, 2010: OR=0,07; $p=0,082$ e Gibbs BB, 2013: OR=0.72; $p=0,616$), resultando numa medida conjunta do efeito num OR de 0,33, também não estatisticamente significativo ($p=0,310$), conforme é refletido pelo intervalo de confiança a 95% para o *odds ratio* relativo à prática de exercício físico na prevenção de eventos macrovasculares (0,04; 2,83). (Fig. 3A). De notar que o estudo de Gibbs BB, ao incluir uma amostra de maior dimensão, apresenta um maior peso (66.3%) para a determinação da medida de síntese global, apresentando também este estudo um *odds ratio* mais próximo da unidade, ou seja, um menor efeito do exercício físico na redução de eventos macrovasculares devidos à prática do mesmo.

A utilização de uma meta-análise cumulativa, com os estudos ordenados cronologicamente, permite comprovar estatisticamente o efeito que parecia ser observável em termos clínicos, observando-se um *odds ratio* conjunto de 0.29, com significância estatística ($p=0.048$), indicando que a prática de exercício físico permite reduzir a chance de ocorrência de eventos macrovasculares em doentes com DM Tipo 2 em cerca de 71%, ou seja, a prática

de exercício físico regular atua como um fator protetor da ocorrência de eventos cardiovasculares em doentes com DM Tipo 2, sendo cerca de três vezes e meio mais provável que não ocorram eventos macrovasculares em doentes DM Tipo 2 que praticam exercício físico do que naqueles que não o fazem (Fig. 3B)

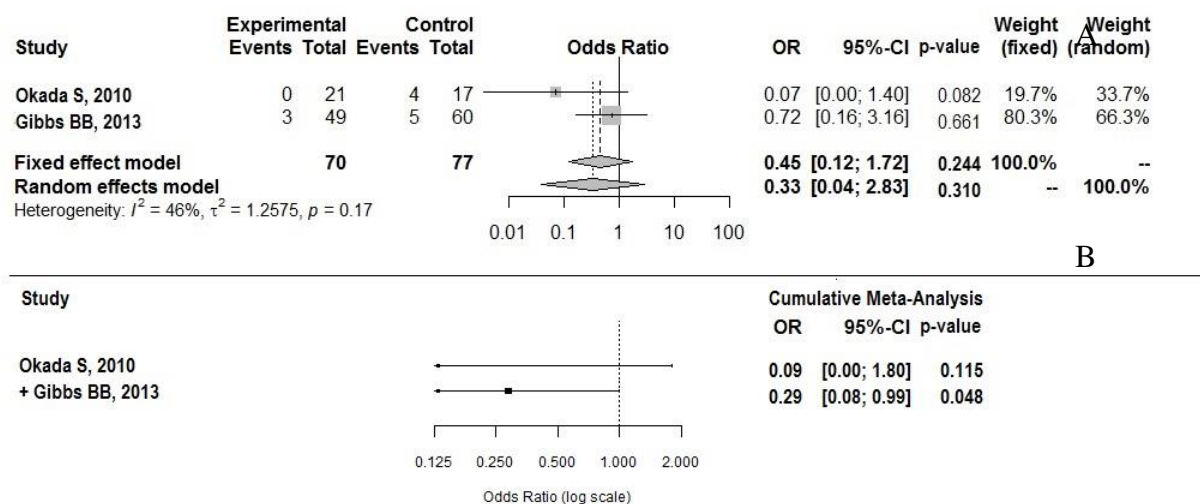


Figura 3: Forest Plot e resultados da meta-análise, devendo considerar-se o modelo de efeitos aleatórios (A); Forest Plot e resultados da meta-análise cumulativa (B)

Risco de viés ao longo dos estudos

O risco de viés ao longo dos estudos foi avaliado como não claro, com a informação proveniente de artigos com risco de viés maioritariamente não claro ou de baixo risco de viés. Não é possível assegurar que os *outcomes* sejam influenciados pela falta de ocultação, mesmo assumindo a dificuldade de obter ocultação de participantes e profissionais na modalidade de tratamento por intervenção no estilo de vida. Foi considerado o *blinding of outcome assessment* como campo mais importante para avaliação global do risco de viés, devido à necessidade imprescindível de uma correta medição de *outcome* como fator primordial para avaliar um *outcome* tão heterogéneo como as complicações macrovasculares e com várias possibilidades de eventos clínicos, e para compensar o facto de não poder haver ocultação de participantes e profissionais nas intervenções. Em Gibbs BB *et al.* o campo *blinding of outcome assessment* foi de baixo risco de viés e em Okada *et al.* foi de risco de viés não claro, desta forma o *blinding of outcome assessment* foi considerado globalmente como não claro. Apesar da proporção de campos com baixo risco de viés ter sido superior, considerou-se, ao longo dos estudos, o risco de viés como não claro pela razão acima referida.

Qualidade de evidência ao longo dos estudos

Para o *outcome* estudado, a qualidade de evidência foi avaliada pela abordagem GRADE (Anexo IV). Deste modo, a qualidade de evidência foi avaliada como moderada para o *outcome* de eventos macrovasculares. Apesar do risco de viés ao longo dos estudos ter sido avaliado globalmente como não claro, foi assumido que potenciais limitações foram pouco prováveis de diminuir a confiança na estimativa de efeito devido ao já esperado compromisso de dupla ocultação em intervenções no estilo de vida. Deste modo, a abordagem GRADE foi avaliada como “não séria” para o risco de viés nos dois artigos, devido à inexistência de limitações sérias que proporcionassem *downgrade* na qualidade de evidência. A inconsistência foi avaliada como “não séria” porque apesar de ter existido alguma heterogeneidade I^2 foi inferior a 50%. A evidência indireta foi avaliada como “não séria” porque o PICO foi consistente nos dois artigos e não houve comparadores indiretos. A imprecisão foi *downgraded* porque foram apenas incluídos dois artigos e o número total de eventos macrovasculares foi baixo. O viés de publicação foi avaliado como não detetado.

Discussão e Conclusão

Sumário da evidência

A progressão das complicações macrovasculares do doente diabético é tema de debate, visto que há estudos que demonstram o seu surgimento após a segunda década de hiperglicemia crónica e não apenas na altura do diagnóstico. No entanto, em períodos de seis a vinte e quatro meses após o diagnóstico comprovou-se, neste trabalho, a prevenção de eventos macrovasculares, apesar de alguma heterogeneidade ainda que não significativa ($I^2=46\%$) e baixa significância estatística de resultados numa meta-análise de eventos aleatórios ($p=0,310$). Contudo, há de facto, significância clínica porque houve uma menor incidência de eventos macrovasculares no grupo de intervenção do que no grupo de controlo. Ao aumentar a potência da amostra, através da meta-análise cumulativa pôde-se inferir significância estatística ($OR=0,29$; $p=0,048$), indicando que a prática de exercício físico permite reduzir a chance de ocorrência de eventos macrovasculares em doentes com DM Tipo 2 em cerca de 71%, ou seja, a prática de exercício físico regular atua como um fator protetor da ocorrência de eventos cardiovasculares em doentes com DM Tipo 2. O resultado da meta-análise cumulativa também se traduz numa necessidade de realizar mais estudos nomeadamente com maior potência.

Limitações

Limitações nos métodos

Como a intervenção ao doente com DM Tipo 2 é multifatorial, as limitações para a pesquisa do tema deste trabalho são quase universais nos estudos analisados para esta revisão sistemática. As intervenções intensivas, como a intervenção por exercício físico, são difíceis de replicar no seguimento real das pessoas com DM em que múltiplos fatores estão implicados. (15) Sabe-se que, na prática, muitas pessoas com DM não atingem os objetivos recomendados. (16–19) Efetivamente, o seguimento das recomendações pelos profissionais de saúde (20,21) e a adesão das pessoas a medidas de alteração do estilo de vida (22–25) estão longe do desejável.

Por outro lado, a seleção criteriosa de referências restringiu muito a informação deste trabalho. De facto, a abordagem ao doente diabético assenta noutras intervenções de alteração do estilo de vida, nomeadamente a dieta, e neste trabalho foi avaliado o exercício físico como fator isolado. Por conseguinte, houve necessidade de exclusão de artigos que incluíam intervenção dietética em doentes sem DCA documentada.

Limitações nos resultados

O risco de viés ao longo dos artigos foi avaliado como não claro devido a *blinding of outcome assessment* com risco global não claro, no entanto, como a intervenção em estudo se trata de intervenção no estilo de vida e os *outcomes* são objetivos em termos de ter ou não doença, a qualidade no risco de viés foi considerada como não séria.

A avaliação de qualidade ao longo dos artigos foi classificada como “moderada” o que significa que a confiança no efeito estimado é apenas moderada e poderá ter implicações visto que trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

Direções Futuras

Este trabalho pretende, não só obter informação essencial para a abordagem da pessoa com diabetes, mas também como revisão do conhecimento atual como base para futuros estudos clínicos e originais. A mensagem fundamental a transmitir é que a informação disponível para o tema deste trabalho é escassa, pelo que novos estudos longitudinais com *follow-up* a longo prazo de diabéticos sem DCA, sujeitos a intervenção por exercício físico, deverão ser realizados, nomeadamente com mais qualidade na área da imprecisão, realizando estudos com maior potência, e menor risco de viés quanto à ocultação da avaliação de *outcomes*, que é essencial para uma correta interpretação de eventos heterogéneos como as complicações macrovasculares.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Inês Rosendo por toda a contribuição, tutoria e apoio prestado para a realização desta revisão sistemática.

Agradeço à Professora Doutora Bárbara Oliveiros pela coorientação e ajuda na vertente estatística.

Agradeço aos meus pais, Jorge e Paula, e ao meu irmão João.

Referências

1. Wexler DJ, Davies MJ, Mathieu C, Rossing P, Buse JB, Tsapas A, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461–98.
2. Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2015. 2422 p.
3. Marrow B, Secreted S, Protect C. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Hear*. 2013;1–11.
4. Care D, Suppl SS. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S103–23.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care Care*. 2018;41:917–28.
6. Robert C Turner, MD, FRCP. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care*. 1998;((Supplement 3)):C35–8.
7. I Tkác. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and allcause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. *Diabetes Res Clin Pr*. 2009;86:57–62.
8. Plotnikoff RC, Costigan SA, Karunamuni ND LD. Community-Based Physical Activity Interventions for Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2013;1–17.
9. Umpierre D, Ribeiro PB, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with hba1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790–9.
10. Thomas D, Elliott EJ NG. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3);1–58.
11. Gerhard-herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 1520 p.
12. Kellermeyer L, Harnke B, Kinght S. Covidence And Rayyan. *J Med Libr Assoc*. 2018;106(42):580–3.
13. Gibbs BB, Dobrosielski DA, Althouse AD, Stewart KJ. The effect of exercise training on ankle-brachial index in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2014;230(1):125–30.

14. Okada S, Yoshimasa Y, Goto Y, Konishi H, Nagumo A, Miyamoto Y, et al. Effect of Exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2011;17(8):828–33.
15. Caetano IR de C e S. Impacte da Informação Escrita dada pelo Médico de Família no Controlo da Diabetes tipo 2. 2016;25–27.
16. Shaya FT, Yan X, Lin P-J, Simoni-Wastila L, Bron M, Baran R et al. US Trends in Glycemic Control, Treatment, and Comorbidity Burden in Patients With Diabetes. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(10):826–32.
17. de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E G-FL, Maheux P et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol*. 2014;80(1):47–56.
18. Stone MA, Charpentier G, Doggen K, Kuss O, Lindblad U, Kellner C et al. Quality of Care of People With Type 2 Diabetes in Eight European Countries. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2628–38.
19. Harris SB, Ekoé J-M, Zdanowicz Y W-BS. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pr*. 2005;70(1):90–7.
20. Grant RW, Cagliero E, Dubey AK, Gildesgame C, Chueh HC, Barry MJ et al. Clinical inertia in the management of Type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabetes Med*. 2004;21(2):150–5.
21. Handelsman Y JP. Overcoming Obstacles in Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Hypertens*. 2011;13(8):613–20.
22. Shobhana R, Begum R, Snehalatha C, Vijay V RA. Patients' adherence to diabetes treatment. *J Assoc Physicians India*. 1999;47(12):1173–5.
23. Shultz JA, Sprague MA, Branen LJ LS. A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. *J Heal Commun*. 2001;6(2):99–115.
24. Toobert DJ, Hampson SE GR. The summary of diabetes self-care activities measure: results from 7 studies and a revised scale. *Diabetes Care*. 2000;23(7):943–50.
25. Zhao G, Ford ES, Li C BL. Physical activity in U.S. older adults with diabetes mellitus: prevalence and correlates of meeting physical activity recommendations. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):132–7.

Anexos

Anexo I - Características dos estudos incluídos

Autor, ano	Participantes (Número, Idade, Sexo, IMC, Setting)	Critérios de inclusão e exclusão	Critérios de diagnóstico DM	Intervenção e grupo de controle	Medições de Outcome	Resultados
Barone Gibbs, Dobrosielski, Althouse & Stewart, 2013	<p>Total n = 109 (n inicial = 140)</p> <p>Intervenção: n inicial = 70 n que não completaram o estudo = 21 n final = 49 Idade M: 57±0,7 S Masculino 59% IMC M: 33±0,6</p> <p>Controlo: n inicial = 70 n que não completaram o estudo = 10 n final = 60 Idade M: 56±0,8 S Masculino 59% IMC M: 33,6±0,5</p> <p>Setting: comunidade (recrutados por anúncios nos jornais)</p>	<p>Inclusão: - Diagnóstico de DM Tipo 2 - Idade entre 40-60 anos - Tratamento prévio com dieta ou medicação oral, mas não insulina</p> <p>Exclusão: - >1mm depressão ST-T -Arritmias ventriculares de alto grau - Sintomas cardíacos - Glicose em jejum >400mg/dL HbA1c ≥11% - História de DAP</p>	Critérios de diagnóstico da ADA 2003	<p>Intervenção: 6 meses. 3 sessões supervisionadas por semana de 10-15min de aquecimento, 45min de exercício físico aeróbio. Cada sessão conteve 7 exercícios de carga realizados em 2 sets de 12 a 15 repetições.</p> <p>Controlo: Cuidados usuais sem realização de exercício físico</p>	<p>ITB através de <i>cuffs</i> manuais, medida após 10 min de descanso, na posição de supina com os membros em extensão. No braço a TA foi medida com esfigmomanómetro e estetoscópio e na perna com esfigmomanómetro e doppler.</p>	<p>A prevalência de ITB entre 1,0-1,3 aumentou de 63% para 78% no grupo de intervenção e diminuiu de 62% para 53% no grupo de controlo. O efeito do exercício na mudança de ITB foi estatisticamente significativo após ajuste ($\beta=0.061$; $p=0.004$) A incidência de IBP<0,9 foi de 6% no grupo de exercício e 8% no grupo de controlo.</p>

Legenda: Idade M e IMC M referem-se à média das variáveis idade e índice de massa corporal, respetivamente; S – significa género (masculino e feminino)

Anexo I - Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano	Participantes (Número, Idade, Sexo, IMC, Setting)	Critérios de inclusão e exclusão	Critérios de diagnóstico DM	Intervenção e grupo de controle	Medições de Outcome	Resultados
Okada, Hiuge, Makino, Nagumo, Takaki, Goto, Yoshimasa & Miyamoto, 2010	<p>Total n=38</p> <p>Intervenção: Idade M:61,9±8,6 S Masculino / S Feminino: 10/11 IMC M: 25,7 ±3,2</p> <p>Controlo: Idade M:64,5 ±5,9 S Masculino/ S Feminino: 11/6 IMC M: 24,5±2,9</p> <p>Setting: Pessoas seguidas numa clínica cardiovascular</p>	<p>Inclusão: - Diagnóstico de DM Tipo 2 - Admitidos no <i>National Cardiovascular Center</i> de Osaka para tratamento entre 2002 e 2004</p> <p>Exclusão: - Com doença coronária sintomática, retinopatia diabética proliferativa, proteinúria evidente, distúrbios autonómicos ou doenças ortopédicas</p>	<p>Não claro</p>	<p>Intervenção: 3 meses. 3-5 sessões supervisionadas por fisioterapeutas, por semana. Cada sessão com 10min de aquecimento, 20min de dança aeróbia, 20min de bicicleta, 20min de treino de resistência e 5min de descanso.</p> <p>Controlo: Cuidados usuais sem realização de exercício físico</p>	<p>Para este estudo foram considerados os <i>secondary outcomes</i> medidos por seguimento de dados durante 24 meses após a randomização. Foi analisada, ao longo deste período a ocorrência de eventos cardiovasculares de novo: EAM, angina pectoris, AVC e hemorragia cerebral</p>	<p>Após 3 meses a HbA1c diminuiu significativamente nos dois grupos. <i>Follow-up</i> de informação a longo termo revelou que no grupo de controlo surgiram eventos cardiovasculares com maior frequência do que no grupo de intervenção ($p<0,05$).</p>

Legenda: Idade M e IMC M referem-se à média das variáveis idade e índice de massa corporal, respetivamente; S – significa género (masculino e feminino)

Anexo II – Checklist PRISMA e páginas referentes

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Capa
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	4,5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	6
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	6
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	7
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	7,8
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	8,9
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	8,9
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	9
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	9
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	9
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	9-10

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	10
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	10
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	10
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	N/A
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	11
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	12
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	12,13
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	13,16
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	13,16
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	16
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	N/A
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	17
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	18
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	17,18
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	N/A

From: Moher D, Liberati A, Tezclaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Anexo III – Protocolo da revisão sistemática registado no PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

The impact of exercise on prevention of macrovascular complications on people with Type 2 Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Impacto do exercício físico na prevenção de complicações macrovasculares em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

01/12/2018

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

15/04/2019

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review. If this field was pre-populated from the initial screening questions then you are not able to edit it until the record is published.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Miguel Lucas

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Miguel Lucas

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

mnflucas@gmail.com

8. Named contact address

Give the full postal address for the named contact.

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team.

Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Mr Miguel Lucas. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

I am responsible for the systematic review, a student of Faculty of Medicine of University of Coimbra. This systematic review would be the work for my mastery degree thesis

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Professor Inês Rosendo.

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

~~E - type 2 diabetes mellitus~~

O - cardiovascular disease and cerebrovascular disorder

16. * Searches.

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

~~Searches in PubMed, Embase, Cochrane Library, English and Portuguese language.~~

Any age would be considered in the type 2 diabetes population.

17. URL to search strategy.

Give a link to a published pdf/word document detailing either the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies), or upload your search strategy. Do NOT provide links to your search results.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include

health and wellbeing outcomes.

The condition being studied is the impact of exercise therapy or physical activity on cardiovascular complications associated with type 2 diabetes mellitus. The domain of this thesis will be general medicine.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

The population will be people with type 2 diabetes mellitus of any age and any sex.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

The intervention includes both of physical activity and/or exercise routines. Terms like motor exertion, exercise and physical activity are included.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

The control would be sedentary people who have type 2 diabetes mellitus.

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Interventional studies

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The outcome, cardiovascular and cerebrovascular events include stroke, myocardial infarction and ischemic heart disease.

Timing and effect measures

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

None

Timing and effect measures

26. * Data extraction (selection and coding).

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

There would be two researchers involved. The data to be extracted is being selected.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

The discrepancies will be resolved by the opinion of the two researchers. Only the consensual information selected by both of the investigators would be selected for this study as a way to reduce bias. Covidence will be used.

28. * Strategy for data synthesis.

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

We will use aggregate participant data with a quantitative synthesis.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

The plans to separate the participants are yet to define, although, all of them must have type 2 diabetes mellitus. Age and sex could be a way to separate them. The intervention will include exercise related terms like physical exertion, motor activity or physical activity.

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Intervention
No

Meta-analysis
No

Methodology
No

Narrative synthesis
No

Network meta-analysis
No

Pre-clinical
No

Prevention
No

Prognostic
No

Prospective meta-analysis (PMA)
No

Review of reviews
No

Service delivery
No

Synthesis of qualitative studies
No

Systematic review
Yes

Other
No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse
No

Blood and immune system
No

Cancer
No

Cardiovascular
Yes

Care of the elderly
No

Child health
No

Complementary therapies
No

Crime and justice
No

Dental
No

Digestive system
No

Ear, nose and throat

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

Yes

Eye disorders

No

General interest

Yes

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine
No

Urological
No

Wounds, injuries and accidents
No

Violence and abuse
No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.
English

There is not an English language summary

32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Portugal

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Give the link to the published protocol.

Alternatively, upload your published protocol to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

No

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless

these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published. For newregistrations the review must be Ongoing. Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the link to the published review.

Anexo IV – Perfil de evidência Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Tabela de Avaliação de Qualidade pelo perfil de evidência da Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)								
Avaliação de Qualidade								
Outcome	Número de estudos	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Qualidade GRADE do corpo da evidência
Eventos macrovasculares	2	Não sério	Não séria	Não sério	Sério	Não detetado	Nulas	Moderada