
Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas com base em evidências

Airton Tetelbom Stein^I, Arn Migowski^{II}

Ao final dos anos 1970, deu-se o início da elaboração das diretrizes clínicas em vários países¹. Desde então, houve aumento do número de diretrizes clínicas em todas as áreas médicas^{2,3} elaboradas, principalmente, por profissionais de hospitais, sociedades médicas, sistemas nacionais públicos e privados de saúde.

Os sistemas de saúde no mundo inteiro deparam-se com desafios para aprimorar a qualidade e segurança do atendimento, com o intuito de melhorar os desfechos de relevância clínica para o paciente.

Um estudo nos EUA mostrou que somente 55% dos adultos americanos receberam atendimento recomendável no período de 1999 a 2000⁴. Neste estudo, atendimento adequado foi definido como intervenções baseadas em evidências.

As condutas nos serviços de saúde devem ser baseadas em informações com evidências robustas. No entanto, a sua implementação apresenta, na maior parte das vezes, dificuldades logísticas. Em função dos determinantes sociais nos segmentos da sociedade com vulnerabilidade social, há necessidade de uma colaboração entre setores como educação e geração de empregos, assim como mudanças no comportamento do

I Airton Tetelbom Stein (airton.stein@gmail.com) é médico, Doutor em Ciências Médicas – UFRGS, Professor titular da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Coordenador do NATS do Grupo Hospitalar Conceição (GHC).

II Arn Migowski (arn.santos@inca.gov.br) é médico, especialista e mestre em Saúde Coletiva, pesquisador do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), médico sanitário e epidemiologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA), professor colaborador do mestrado profissional em ATS do INC e da pós-graduação do INCA.

usuário, e também planejamento na organização do modelo assistencial, com o intuito de diminuir a iniquidade no acesso a tecnologias efetivas.

A implementação de diretrizes clínicas de alta qualidade é uma estratégia essencial para melhorar a prática clínica, assim como para definir as políticas públicas que respondam às necessidades da população.

A OMS (Organização Mundial de Saúde) apresenta estratégias de implementação de diretrizes clínicas e métodos padronizados que possibilitam adaptá-las em diferentes cenários que os profissionais de saúde identificam como uma referência^{5,6}.

Apesar destes padrões definidos pela OMS e outras organizações, a disponibilidade de diretrizes clínicas baseadas em evidência não garante a sua implementação e a sua aplicação na prática clínica, nem a elaboração de políticas de saúde adequadas para uma determinada população. É também necessária a elaboração de indicadores para que os gestores possam identificar a cobertura do uso desta diretriz baseada em evidência na prática clínica^{7,8}.

Uma série publicada no periódico *The Lancet*, em 2009, mostrou que muitas pesquisas publicadas em revistas de alto impacto têm um gasto inadequado de recursos, por não ter aplicação prática. Os estudos publicados de ensaios clínicos frequentemente focam na validade do resultado, no entanto, há uma lacuna em descrever adequadamente a intervenção⁹. Por exemplo, em uma revisão de 80 estudos selecionados do periódico BMJ, em que foram considerados estudos válidos e importantes para a prática clínica, apenas metade poderia ser replicado¹⁰. Sabe-se que as intervenções podem ser utilizadas incorretamente ou mesmo não utilizadas, caso sejam apresentadas de uma forma inadequada no protocolo do ensaio clínico¹¹.

A pesquisa em serviços de saúde constantemente produz novos achados, no entanto, frequentemente não são traduzidos para a prática de saúde. Esta perda de tradução do conhecimento (*knowledge translation*) representa em parte um problema sistêmico de “perda na pesquisa” (*research waste*) na produção e relato da evidência de pesquisa¹².

Os profissionais de saúde não necessariamente modificam a sua prática clínica quando novas diretrizes são publicadas, e existem muitos exemplos na literatura mostrando lacunas entre a prática clínica e as reco-

mendações definidas a partir das diretrizes clínicas. Portanto, não se pode pressupor que ao publicar uma diretriz clínica isso modificará a prática clínica. Este capítulo possibilita uma reflexão sobre este aspecto e tem como objetivo auxiliar os profissionais de saúde a implementar diretrizes clínicas na prática clínica, ao identificar as suas barreiras e facilidades, assim como estratégias para adaptar as diretrizes clínicas às circunstâncias locais.

Por que se deve estimular a prática de diretrizes clínicas nos serviços de saúde?

Devem-se identificar as variações nas condutas que ocorrem entre os diferentes profissionais de saúde no atendimento, assim como a prática de saúde não baseada em evidências. Este tema é essencial para que os sistemas de saúde tenham sustentabilidade.

Quando as intervenções não melhoram o prognóstico dos pacientes e produzem complicações, reduzem a qualidade de vida ou até causam morte prematura, caracteriza-se o fenômeno chamado de sobrediagnóstico. E, muitas vezes, o diagnóstico pode estar correto, no entanto, tem uma baixa probabilidade de beneficiar o paciente. Este é um problema recorrente no sistema de saúde atual¹³.

O número de ensaios clínicos listados na base de dados *Cochrane Controlled Trial* é de 625.000. Atualmente, estão disponíveis 30.000 publicações biomédicas, e 17.000 livros biomédicos são publicados por ano. Em 1992, um estudo estimou que um médico deveria ler cerca de onze artigos por dia para manter o seu conhecimento, e os desafios hoje em dia são ainda maiores.

Portanto, a implementação de diretrizes clínicas propõe melhorar a qualidade da atenção, diminuir a variabilidade de condutas e reduzir custos desnecessários do sistema de saúde. Assim, as diretrizes clínicas podem preencher este papel de orientar todos os envolvidos na gestão clínica, que devem de uma forma clara buscar recomendações robustas para identificar os potenciais benefícios, os danos e os custos das intervenções e identificar quais são os indicadores de qualidade no atendimento de uma determinada condição de saúde¹⁴.

O que são diretrizes clínicas?

As diretrizes clínicas, também chamadas de guias de prática clínica, são recomendações para os profissionais de saúde sobre o atendimento aos pacientes com uma determinada condição de saúde. Estas diretrizes devem ser baseadas nas melhores evidências disponíveis, na integração com a experiência prática dos profissionais de saúde, bem como considerar os valores e preferências dos usuários. O intuito de uma diretriz clínica é otimizar o atendimento ao paciente, baseado principalmente em revisões sistemáticas das evidências, em que se possibilita uma avaliação de contrabalanço dos benefícios e danos e dos custos das opções de atendimento^{16,17}.

No Sistema Único de Saúde (SUS), a Lei nº 12.401 de 2011 denominou as diretrizes clínicas baseadas em evidências como Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). De acordo com o site da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), define-se PCDT como documento que visa garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS^{III}. Eles são documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem para várias doenças como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento (com critérios de inclusão e exclusão definidos) e o acompanhamento dos pacientes. Estes documentos incluem informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, e são elaborados a partir de dados que apresentam a robustez da qualidade da evidência.

A OMS define uma diretriz clínica como “qualquer documento que contenha recomendações para a prática clínica ou política de saúde pública”¹⁸. E, considerando esta definição, as diretrizes clínicas têm duas seções – evidência e recomendações:

- Deve ser elaborada com base numa revisão sistemática da evidência de pesquisa, levando em conta uma pergunta clínica, com foco na força de evidência para apoiar a decisão clínica para aquela condição de saúde;
- As recomendações, nas quais tanto a evidência quanto o julgamento de valores em relação aos benefícios e danos de opções de cuidado, abordarão de que forma os pacientes com aquela condição de saúde devem ser manejados.

III <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>

O aconselhamento formal sobre como os profissionais de saúde devem manejar os pacientes não é novo. As opiniões de líderes locais ou autores de artigos de revisão sempre tiveram uma influência poderosa nas decisões clínicas. O que houve de modificação quanto à prática de diretrizes clínicas modernas é que hoje em dia o processo deve ser transparente, deve ser baseado em revisões sistemáticas das evidências e exigências de orientar estratégias de implementação.

O foco das diretrizes clínicas é na efetividade das intervenções. Além de apresentarem a magnitude do efeito e a qualidade da evidência para cada intervenção, devem também identificar o balanço entre os efeitos benéficos por um lado, e os danos e custos por outro, assim como a factibilidade de aplicar aquelas intervenções no contexto de um determinado sistema ou serviço de saúde. Um outro aspecto enfatizado na aplicação das diretrizes clínicas é levar em conta as preferências individuais, e cada vez mais deve-se identificar a necessidade de abordar morbidade múltipla que especialmente os pacientes mais idosos apresentam¹⁹.

Embora qualquer diretriz seja baseada em algum tipo de evidência, quando usamos a expressão “diretrizes baseadas em evidências” estamos nos referindo àquelas diretrizes baseadas nas melhores evidências disponíveis. Tradicionalmente, as diretrizes clínicas eram baseadas em consenso de especialistas, práticas de serviços de referência ou em revisões narrativas da literatura, e essas abordagens ainda são predominantes no Brasil e no mundo. No entanto, esses modelos clássicos vêm gradativamente perdendo credibilidade e espaço, de forma lenta e gradual, desde meados dos anos 1990 com a consolidação do movimento da medicina baseada em evidências.

As características básicas das diretrizes baseadas em evidências são: a) presença de questões clínicas bem delimitadas; b) busca sistemática na literatura; c) abordagem sistemática e julgamento explícito sobre seleção, avaliação da qualidade das evidências e elaboração de recomendações. Essas características conferem maior validade, transparência e reprodutibilidade às diretrizes.

Outra característica das diretrizes baseadas em evidências é que suas recomendações devem considerar a qualidade de evidência (nível de incerteza) para cada desfecho de cada pergunta de pesquisa, e o balanço entre riscos e benefícios associados à intervenção, também denominado

“benefício líquido”, o qual é caracterizado por uma balança (por um lado, riscos à saúde, incerteza sobre os benefícios, custos incrementais e custo-oportunidade; e, por outro lado, possíveis benefícios incrementais).

O sistema GRADE - *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, já abordado no Capítulo 16, é uma ferramenta fundamental para auxiliar a síntese das evidências e a elaboração de recomendações.

As diretrizes baseadas em evidências são consideradas inclusive superiores às revisões sistemáticas como fontes de informação para a tomada de decisão clínica, enquanto as diretrizes baseadas em consenso de especialistas são consideradas as piores fontes de informação de acordo com a hierarquia das evidências. A consulta de opinião de especialista como fonte de evidências só deve ser utilizada como último recurso, uma vez que estejam esgotadas todas as possibilidades de identificação de estudos sobre determinada pergunta. A opinião de especialistas deve ser considerada com uma fonte não sistemática e sujeita a múltiplos vieses.

Quais são as habilidades e competências essenciais para o desenvolvimento de diretrizes clínicas?

As habilidades essenciais para desenvolvimento de diretrizes clínicas envolvem pelo menos duas dimensões principais: conhecimento do tema a ser abordado e conhecimento dos métodos a serem utilizados. Com relação aos métodos, identificam-se como habilidades básicas: formulação de perguntas de pesquisa, desenho de estratégia de busca adequadas, seleção, síntese e avaliação da qualidade das evidências. Naturalmente, nem todos os membros terão domínio de todas essas áreas e, por isso, é fundamental a composição de equipes multiprofissionais de forma a abranger todas essas capacidades.

Identificam-se seis competências que a equipe que desenvolve diretrizes clínicas deve adquirir:

- Colaboração entre os profissionais de saúde e os outros membros envolvidos (*stakeholders*) para definir a política de saúde;
- Identificação de diretrizes clínicas relevantes e de boa qualidade;

- Avaliação da validade de diretrizes clínicas e sua aplicabilidade para o contexto local;
- Adaptação de diretrizes clínicas;
- Análise e discussão dos obstáculos para a sua implementação;
- Avaliação do impacto de diretrizes clínicas.

Schünemann e colegas apresentam uma lista de checagem que é utilizada como um recurso para o desenvolvimento, a implementação e a avaliação de diretrizes clínicas²⁰.

O Grupo *Effective Practice Organization Care* (EPOC - Prática Efetiva e Organização do Atendimento) é um grupo de revisão da Colaboração Cochrane^{IV}. O escopo de atuação deste grupo é “realizar revisões sistemáticas de intervenções educacionais, comportamentais, financeiras”, com o intuito de auxiliar o modelo assistencial, e são delineadas para melhorar a prática profissional e a organização dos serviços de saúde. A meta deste grupo é “realizar revisão sistemática de intervenções em sistemas de saúde incluindo os seguintes temas: governança, financiamento, prestação de serviços e estratégias de implementação.”

Como avaliar a qualidade da diretriz clínica?

O instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) foi elaborado para abordar a variabilidade na qualidade das diretrizes. É uma ferramenta que avalia o rigor metodológico e a transparência com que uma diretriz clínica é desenvolvida. A ferramenta possibilita o julgamento sobre o método utilizado para elaborar as diretrizes clínicas, o conteúdo das recomendações finais e os fatores que estão ligados à sua aceitação^{21,22}. Este instrumento foi traduzido e validado para o português do Brasil e já foi aplicado em diretrizes clínicas e PCDT do país^{23,24}. Além de conter o próprio instrumento em si, a publicação também apresenta um manual do usuário que orienta como cada um dos itens deve ser preenchido^V.

IV EPOC - <http://epoc.cochrane.org/>

V A versão do AGREE II em português do Brasil está disponível gratuitamente em http://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf

O AGREE II consiste em uma ferramenta de 23 itens, abrangendo seis domínios de qualidade com uma escala *Likert* de 1 a 7 (1: discordo totalmente a 7: concordo totalmente) para pontuação de cada item. Os seis domínios são: a) escopo e finalidade; b) envolvimento das partes interessadas; c) rigor do desenvolvimento; d) clareza e apresentação; e) aplicabilidade; e, por último, f) independência editorial.

O domínio “escopo e finalidade” diz respeito ao objetivo geral da diretriz, às questões específicas de saúde e à população-alvo. O “envolvimento das partes interessadas” avalia o grau em que a diretriz representa os pontos de vista de seus usuários e se os indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes foram representados. O domínio “rigor do desenvolvimento” avalia especificamente se os métodos sistemáticos foram usados para a busca de evidências. A “clareza da apresentação” diz respeito à linguagem, estrutura e ao formato da diretriz. Já o domínio “aplicabilidade” avalia questões que são pertinentes à implementação da diretriz, considera as barreiras organizacionais e os recursos relacionados à sua utilização. A “independência editorial” considera os conflitos de interesse na formulação das recomendações.

Como realizar a adaptação de uma diretriz clínica?

A Colaboração ADAPTE é uma colaboração internacional de pesquisadores, desenvolvedores e implementadores de diretrizes, que objetiva promover seu desenvolvimento e sua utilização para a prática clínica por meio da adaptação de diretrizes existentes. O trabalho principal do grupo é desenvolver e validar um processo de adaptação genérico que promova diretrizes adaptadas válidas e de alta qualidade, bem como sua apropriação pelos usuários²⁵. A partir de 2010 este trabalho passou a ser desenvolvido pela rede GIN – *Guidelines International Network*^{VI}.

O desenvolvimento e a atualização de diretrizes de alta qualidade para a prática clínica requerem recursos substanciais, e a maioria das organizações sofre pressão para produzir mais diretrizes em tempo mais curto e com menos recursos. O ADAPTE *Resource Toolkit for Guideline*

VI GIN - <http://www.g-i-n.net/working-groups/adaptation>

Adaptation foi proposto por esse grupo para aproveitar diretrizes existentes e reduzir a duplicação de esforços.

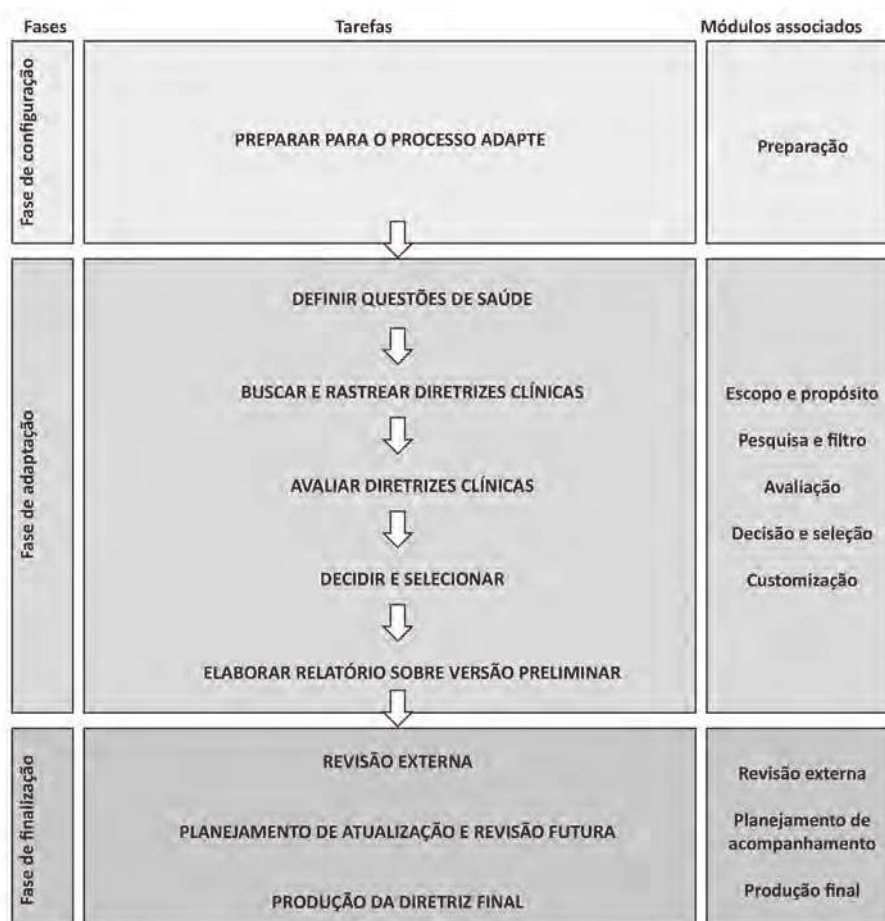
O ADAPTE fornece uma abordagem sistemática à adaptação de diretrizes produzidas em um ambiente para o uso em contextos culturais e organizacionais diferentes. Foi projetado para assegurar que a diretriz adaptada aborde não apenas questões específicas de saúde relevantes ao contexto de uso, mas que também esteja adequada a necessidades, prioridades, legislações, políticas e recursos do ambiente ao qual é dirigida. O ADAPTE pretende atender às necessidades de diferentes grupos de usuários, incluindo desenvolvedores de diretrizes, profissionais da saúde e responsáveis pela definição de políticas nos níveis local, nacional e internacional, bem como grupos com maior ou menor quantidade de recursos interessados no desenvolvimento ou implementação de diretrizes. O processo foi elaborado para ser flexível, dependendo de sua aplicação. A transparência e a clareza dos relatórios do processo de adaptação melhorarão a qualidade e a validade da diretriz adaptada.

O processo de adaptação é baseado nos seguintes princípios básicos:

- Respeito aos princípios baseados em evidências no desenvolvimento de diretrizes;
- Métodos consistentes e confiáveis para assegurar a qualidade das diretrizes adaptadas;
- Abordagem participativa, envolvendo todas as partes interessadas, a fim de promover aceitação e sentimento de apropriação da diretriz adaptada;
- Consideração explícita do contexto durante a adaptação para assegurar a relevância para a prática local;
- Processo de adaptação transparente para promover a confiança nas recomendações da diretriz elaborada;
- Formato flexível para acomodar circunstâncias e necessidades específicas;
- Responsabilidade com as fontes primárias da diretriz.

Esse processo consiste em três fases principais (Fase de configuração, Fase de adaptação e Fase de finalização), cada uma com um conjunto de módulos (Fig. 1).

Figura 1. Resumo do processo preconizado pelo ADAPTE.



Fonte: Diretrizes Metodológicas: Ferramentas para Adaptação de Diretrizes Clínicas²⁵

O ADAPTE está disponível em português do Brasil como “Diretrizes Metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas^{VII}”.

Como o modelo de diretrizes baseadas em evidências ainda não é hegemônico no mundo, um dos maiores riscos de se optar pela adaptação é o de se perpetuar erros das diretrizes originais. Recomendamos os seguintes critérios mínimos para que uma diretriz preexistente possa ser considerada com potencial candidata à adaptação: ausência de financiamento de fontes comerciais; existência de revisão sistemática da literatura; conflitos de interesse declarados e relatados; métodos de desenvolvimento da diretriz descritos no documento e seguindo o modelo de diretrizes baseadas em evidências.

Implementação de diretrizes clínicas

Quais são os estágios na implementação de diretrizes na prática clínica?

Existem dois componentes necessários para aperfeiçoar a qualidade do atendimento na área da saúde: avanços na medicina baseada em evidência, na qual se identificam as práticas clínicas que levam a um melhor atendimento; e o conhecimento de como colocar estas evidências no contexto da prática, que requer estratégias organizacionais, estrutura, gestão de mudança da prática de forma a permitir que médicos e outros profissionais de saúde possam prover um atendimento baseado em evidências. Em outras palavras, trata-se de identificar a melhor evidência e realizar a tradução do conhecimento num contexto organizacional efetivo, no qual ela seja consistente, com melhora sustentável, cujo atendimento com qualidade tenha mais probabilidade de ocorrer²⁶.

O que é necessário para que as diretrizes clínicas sejam implementadas?

Três aspectos devem ser considerados para que a implementação de diretrizes clínicas seja bem-sucedida: mensuração de resultados, gestão do processo e incorporação na estrutura organizacional.

VII ADAPTE está disponível em <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>

A importância da mensuração

Uma das potenciais fragilidades da diretriz clínica é que, muitas vezes, não apresenta claramente os indicadores para avaliar quanto ela está sendo útil para melhorar a qualidade do serviço de saúde. Existem dois princípios-chaves para o paradigma de melhorar a qualidade dos serviços de saúde: disponibilidade de um sistema de informação que possibilita mensuração, e indicadores que são mensurados têm mais chance de serem realizados. As recomendações-chaves da diretriz clínica devem ser adaptadas aos critérios de auditoria que podem ser utilizados para auxiliar na sua implementação e monitorização. Outras técnicas que mostram ter algum efeito incluem a divulgação pública dos resultados das medidas de desempenho e vínculo com incentivos financeiros^{27,28}.

A importância da gestão do processo

Assim como qualquer outra estratégia de política de saúde é essencial monitorar regularmente o processo, bem como constituir uma equipe multidisciplinar para identificar a aplicação das diretrizes clínicas. É essencial que esta equipe esteja atenta a novas barreiras que possam ocorrer ao longo da implementação.

Incorporação na estrutura das organizações

Deve-se levar em conta a estrutura do serviço de saúde para definir a implementação da diretriz clínica. A Rede de Atenção à Saúde possibilita ofertar uma atenção contínua e integral a determinada população, coordenada pela Atenção Primária à Saúde - prestada no tempo certo, no lugar certo, com o custo certo, com a qualidade certa e de forma humanizada -, e com responsabilidades sanitárias e econômicas por esta população²⁹. Na atenção secundária podem ser utilizados algoritmos integrados na prática clínica.

Quais são os potenciais problemas encontrados na implementação de diretrizes clínicas?

Deve-se identificar o descompasso entre as recomendações de diretrizes clínicas, as prioridades definidas e os recursos disponíveis. A falta de recursos pode levar a dificuldades na implementação de uma diretriz

clínica, e isso deve ser amplamente discutido ao longo do processo de elaboração, inclusive os aspectos éticos que estão implicados.

As barreiras para implementação, do ponto de vista do médico, são: falta de conhecimento ou familiaridade com a diretriz clínica; e aspectos relacionados a atitudes (falta de concordância, falta de percepção de eficácia, falta de expectativa com o desfecho ou inércia para preservar uma determinada conduta, comportamento decorrente de barreiras externas).

A adesão dos médicos é crítica na tradução das recomendações para a melhora dos desfechos. No entanto, uma variedade de barreiras limita este processo³⁰.

Como fazer uma estratégia interativa a partir da evidência para a tomada de decisão?

Desenvolveu-se um formato interativo que inclui todo o processo da evidência para a tomada de decisão. O formato EtD (da evidência para a tomada de decisão) caracteriza-se como uma abordagem do grupo de trabalho do GRADE para descrever a estratégia da evidência para a recomendação. A proposta do formato EtD é auxiliar as pessoas quanto à atualização das evidências numa forma transparente e estruturada para informar decisões no contexto de uma recomendação clínica, decisões de coberturas de saúde e recomendações e decisões de saúde pública.

O formato do EtD tem uma estrutura que inclui a formulação da pergunta, uma avaliação da evidência e a apresentação das conclusões. Esta proposta facilita a disseminação das recomendações e possibilita aos gestores de outros locais a adoção de recomendações ou decisões, ou a adaptação em outros contextos^{31,32}.

Uma estratégia para fazer a busca no MEDLINE de filtros sobre diretrizes clínicas pode ser o seguinte: 1. guideline.pt; 2. practice guideline.pt; 3. exp guidelines/; 4. health planning guidelines/; 5. 1 or 2 or 3 or 4.

Conclusão

Os profissionais de saúde e os gestores são sobrecarregados com diretrizes clínicas de várias agências. O acesso a informações baseadas

nas melhores evidências, que identifiquem as recomendações de condutas de prática clínica efetiva, é necessário para que os serviços de saúde sejam de qualidade. Devem ser identificadas também as estratégias de implementação, levando em conta a experiência dos profissionais, o contexto, as preferências e valores dos usuários. Para maiores informações sobre elaboração de diretrizes baseadas em evidências, sugerimos consultar o livro “Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas”, publicado pela Conitec em 2016³².

Referências

1. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* [internet]. 2003 [acesso em: 22 abr 2017]; 15(1):31-45. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Niek_Klazinga/publication/10861354_Towards_Evidence-Based_Clinical_Practice_An_International_Survey_of_18_Clinical_Guideline_Programs/links/09e4150744549e2cf4000000/Towards-Evidence-Based-Clinical-Practice-An-International-Survey-of-18-Clinical-Guideline-Programs.pdf
2. Brozek J, Jankowski M, Placzkiwicz-Jankowska E, Jaeschke R. International Diabetes Federation document concerning postmeal glyce-mic control: assessment of quality of clinical practice guidelines using AGREE instrument. *Pol Arch Med Wewn* [internet]. 2009 [acesso em: 22 abr]; 119(1-2):18-24. Disponível em: http://pamw.pl/sites/default/files/jankowski_en.pdf
3. Spuls PI, Nast A. Evaluation of and perspectives on guidelines: what is important? *J Invest Dermatol* [internet]. 2010 [acesso em: 22 abr 2017]; 130:2348-9. Disponível em: [http://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34571-1/pdf](http://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34571-1/pdf)
4. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* [internet]. 2003 [acesso em: 22 abr 2017]; 348(26):2635-2645. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa022615>
5. Wang Z, Norris SL, Bero L. Implementation plans included in World Health Organisation guidelines. *Implement Sci* [internet]. 2016 [acesso

- em: 22 abr 2017]; 11:76. Disponível em: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13012-016-0440-4>
6. Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S, Russell I, Hurwitz B, Watt I, et al. Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health Care* [internet]. 1995 [acesso em: 22 abr 2017]; 4(1):55-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1055269/pdf/qualhc00015-0059.pdf>
 7. Gagliardi AR, Brouwers MC. Integrating guideline development and implementation: analysis of guideline development manual instructions for generating implementation advice. *Implement Sci* [internet]. 2012 [acesso em: 22 abr 2017]; 7(1):7-67. Disponível em: <https://implementationscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-5908-7-67>
 8. Gagliardi AR, Brouwers MC. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open* [internet]. 2015 [acesso em: 22 abr 2017]; 5:7047. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/5/2/e007047.full.pdf>
 9. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* [internet]. 2009 [acesso em: 22 abr 2017]; 374:86-9. Disponível em: http://www.drcherylolson.com/wp-content/uploads/2013/03/Chalmers09_Lancet_Avoidable-waste-in-research.pdf
 10. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008;336:1472-4.
 11. Glasziou P, Chalmers I, Altman DG, Bastian H, Boutron I, Brice A, et al. Taking healthcare interventions from trial to practice. *BMJ* [internet]. 2010 [acesso em: 22 abr 2017]; 341:3852. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3852>
 12. MacLeod M, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis J, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014;83:101-4.
 13. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* [internet]. 2012 [acesso em: 22 abr 2017]; 344:3502. Disponível em: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/medicalschoo/departments/medicine/GIM/education/DoNoHarmProject/Documents/preventing%20overdiagnosis%20-%20how%20to%20stop%20harming%20the%20healthy.pdf>

14. Baker DW, Qaseem A, Reynolds PP, Gardner LA, Schneider EC. Design and use of performance measures to decrease low-value services and achieve cost-conscious care. *Ann Intern Med* [internet]. 2013 [acesso em: 22 abr 2017]; 158(1):55-59. Disponível em: <http://annals.org/aim/article/1386859/design-use-performance-measures-decrease-low-value-services-achieve-cost>
15. IOM (Institute of Medicine). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press [internet]. 2011 [acesso em: 22 abr 2017]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf
16. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* [internet]. 2012 [acesso em: 22 abr 2017]; 156(7):525-531. Disponível em: <http://annals.org/aim/article/1103747/guidelines-international-network-toward-international-standards-clinical-practice-guidelines>
17. Varadhan R, Weiss CO, Boyd CM. The potential for increasing quality and reducing costs. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):564.
18. Mulder RL, Skinner R, Hudson MM, Kremer LC. *WHO Handbook for Guideline Development* [internet]. 2. ed. Geneva: WHO Press; 2014 [acesso em: 22 abr 2017]. Disponível em: http://www.ighg.org/wp-content/uploads/2013/10/Handbook-for-guideline-development_Version-1_September-2014.pdf
19. Eddy DM, Adler J, Patterson B, Lucas D, Smith KA, Morris M. Individualized guidelines: the potential for increasing quality and reducing costs. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):627.
20. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* [internet]. 2014 [acesso em: 22 abr 2017]; 186(3):123-42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928232/pdf/186e123.pdf>
21. Cluzeau FA, Burgers JS, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P, et al. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* [internet]. 2003 [acesso em: 22 abr 2017]; 12(1):18-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1743672/pdf/v012p00018.pdf>

22. AGREE. AGREE Advancing the science of practice guidelines [homepage internet]. [s.d.] [acesso em: 29 nov 2016]. Disponível em: <http://www.agreetrust.org/>
23. Khan GSC, Stein AT. Cross-cultural adaptation of the instrument Appraisal of Guidelines For Research & Evaluation II (AGREE II) for assessment of clinical guidelines. *Cad Saúde Pública* [internet]. 2014 [acesso em: 22 abr 2017]; 30(5):1111-1114. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v30n5/0102-311X-csp-30-5-1111.pdf>
24. Ronsoni RDM, Pereira CCA, SteinAT, Osanai MH, Machado CJ. Evaluation of eight Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines under the Brazilian Ministry of Health using the AGREE II instrument: a pilot study. *Cad Saúde Pública* [internet]. 2015 [acesso em: 22 abr 2017]; 31(6):1157-1162. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n6/0102-311X-csp-31-6-1157.pdf>
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acesso em: 29 nov 2016]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_adaptacao_diretrizes_clinicas.pdf
26. Shortell SM, Rundall TG, Hsu J. Improving patient care by linking evidence-based medicine and evidence-based management. *JAMA*. 2007;298:673-676.
27. Shojania KG, Grimshaw JM. Evidence-based quality improvement: the state of the science. *Health Affairs* [internet]. 2005 [acesso em: 22 abr 2017]; 24(1):138-50. Disponível em: <http://content.healthaffairs.org/content/24/1/138.full.pdf+html>
28. Auerbach AD, Landefeld S, Shojania KG. The tension between needing to improve care and knowing how to do it. *N Engl J Med* [internet]. 2007 [acesso em: 22 abr 2017];357:608-613. Disponível em: <https://www.umassmed.edu/contentassets/a7bd41506c5a4308b401e312a7ff59fc/shojania-article.pdf>
29. Mendes EV. As Redes de Atenção à Saúde. *Ciência e Saúde Coletiva* [internet]. 2010 [acesso em: 22 abr 2017]; 15(5):2297-2305. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v15n5/v15n5a05.pdf>

30. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? JAMA [internet]. 1999 [acesso em: 22 abr 2017];282(15):1458-1465. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Haya_Rubin/publication/12766080_Why_Don%27t_Physicians_Follow_Clinical_Practice_Guidelines/links/00b7d5211e06827af7000000/Why-Dont-Physicians-Follow-Clinical-Practice-Guidelines.pdf
31. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ [internet]. 2016 [acesso em: 22 abr 2017]; 353:2016. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i2016.full.pdf>
32. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ [internet]. 2016 [acesso em: 22 abr 2017]; 353:2089. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/bmj/353/bmj.i2089.full.pdf>
33. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em: 22 abr 2017]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/DiretrizMetodologica.pdf>