

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública

Vieses em estudos epidemiológicos: reflexão sobre o papel do  
monitoramento na condução de ensaios clínicos aleatorizados

Tatiana Midori Miyaoka

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Pública para obtenção do  
título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Pimentel  
Bergamaschi

São Paulo

2015

# Vieses em estudos epidemiológicos: reflexão sobre o papel do monitoramento na condução de ensaios clínicos aleatorizados

Tatiana Midori Miyaoka

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Pimentel Bergamaschi

São Paulo  
2015

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, **Cinira e Tetsushi**, que sempre me apoiaram, fornecendo todas as condições necessárias para a busca de novos desafios e contribuindo para o meu desenvolvimento como ser humano.

Ao meu querido **Nicholas**, que tanto admiro por sua inteligência, paciência e persistência. Obrigada por sempre estar ao meu lado me ajudando, incentivando e não me deixando vencer pelo cansaço para atingir este objetivo.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por me dar forças e saúde para conquistar mais este objetivo.

À minha orientadora, Professora Doutora Denise Pimentel Bergamaschi, por aceitar me orientar com tanta dedicação. Meus sinceros agradecimentos pela amizade, por dividir seu extenso conhecimento e pela perseverança para a conclusão deste trabalho.

À colega Natália Sanchez por toda a ajuda, disponibilidade e amizade.

Aos membros titulares da banca Professor Doutor Moacyr Roberto Cucê Nobre e Professora Doutora Dirce Maria Trevisan Zanetta, pelos comentários e sugestões enriquecedoras deste projeto.

À todos os docentes e colegas do Departamento de Epidemiologia, pela contribuição no aprimoramento de conhecimentos e pelas trocas de experiências.

## RESUMO

Miyaoka TM. **Vieses em estudos epidemiológicos: reflexão sobre o papel do monitoramento na condução de ensaios clínicos aleatorizados** [dissertação de mestrado].

São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

**Introdução:** As práticas clínicas baseadas em evidências utilizam resultados de estudos bem desenhados e bem conduzidos que, compilados em revisões sistemáticas, auxiliam os profissionais da saúde e orientam-os de modo sintético e atualizado no manejo dos tratamentos. Em um estudo bem conduzido, os dados coletados apresentarão boa qualidade se obtidos a partir de protocolos bem definidos que incluem as orientações para o acompanhamento dos pacientes e ações padronizadas pelos profissionais envolvidos. O monitoramento do estudo permite acompanhar e controlar a execução das ações definidas no protocolo de tal forma que os resultados finais não apresentem vieses de seleção, de desempenho (*performance*), de detecção, de atrito (*attrition*) ou de relato. Entre os instrumentos que avaliam a qualidade do relato de ensaios clínicos, nenhum deles destaca a avaliação de ações de monitoramento que, constitui, segundo nosso ponto de vista, um elemento importante para assegurar a qualidade dos dados. **Objetivo:** Apresentar uma reflexão sobre vieses em ensaios clínicos aleatorizados e sobre o papel do monitoramento do estudo no controle e prevenção destes. **Métodos:** Estudo metodológico que se propôs a avaliar a qualidade de ensaios clínicos aleatorizados incluídos em uma revisão sistemática escolhida *ad hoc* que tratou do uso de estatinas na prevenção primária de doença cardiovascular. Análise de vieses dos estudos originais incluídos na revisão sistemática utilizando a ferramenta para avaliação de risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados descrita no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenção), versão 5.1.0. Foram identificadas e descritas em

detalhes as ações do monitoramento que poderiam colaborar na minimização ou possível eliminação dos vieses. Foi realizada uma busca nos artigos originais para verificar se existia a descrição das ações relacionadas ao monitoramento. **Resultados:** Considerando o critério para possibilidade de ocorrência de cada um dos sete tipos de viés, os estudos BONE, CARDS, METEOR e MRC/BHF apresentaram a maior porcentagem (85,7%) de baixo risco de ocorrência de vieses, indicando possivelmente boa qualidade metodológica. Em contrapartida, em quatro estudos esta porcentagem foi menor que 50% (estudos ASPEN, CERDIA, HYRIM e KAPS), indicando menor qualidade metodológica. Todos os estudos foram classificados como risco incerto para outras fontes de vieses por apresentarem patrocínio por indústria farmacêutica representando, sob nossa avaliação, conflito de interesse. Observou-se que o estudo AFCAPS/TexCAPS indicou que uma empresa que organiza pesquisas foi contratada pelo patrocinador para manejo administrativo e clínico e também dos dados. Porém, não foram descritos maiores detalhes sobre o monitoramento. Neste estudo, observou-se risco incerto para a geração de sequência aleatória, ocultação da alocação e outros vieses. Os demais potenciais vieses foram classificados como baixo risco.

**Conclusões:** No presente trabalho, verificou-se que mesmo um ensaio clínico bem desenhado, relatado e avaliado como baixo risco para a ocorrência de vieses também está sujeito a ocorrência destes durante a sua condução. Vê-se como necessária a inclusão de um item específico sobre viés de conflito de interesse nos instrumentos de avaliação de qualidade metodológica de estudos. Reforça-se o papel do monitoramento para evitar ou minimizar erros sistemáticos, garantindo que o estudo seja realizado conforme o que foi inicialmente proposto.

**Descritores:** Ensaio clínico aleatorizado, viés, monitoramento, qualidade do dado.

## ABSTRACT

Miyaoka TM. **Bias in epidemiologic studies: considerations on the role of clinical monitoring in randomized clinical trials** [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

**Background:** The clinical practices based on evidences use results obtained from well designed and conducted studies that compiled in systematic reviews assist and guide health professionals to manage patient treatments. In a well conducted study, data collected will have good quality if obtained from protocols that include guidance for patients follow-up and standardized procedures for personnel involved in the study. The study monitoring allows follow-up and control regarding the execution of tasks required by protocol in order to avoid selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias or report bias in study results. The available tools to evaluate the quality of reporting of randomized clinical trials do not describe the monitoring actions that we believe are very important for data quality assurance.

**Objective:** To reflect about bias occurrence in randomized clinical trials and the role of study monitoring in its control and prevention. **Methods:** Methodological study that evaluated the quality of randomized clinical trials included in a systematic review chosen *ad hoc* regarding the statin use for the primary prevention of cardiovascular disease. Analysis of the original studies using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials described in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 5.1.0. The monitoring actions that could avoid or minimize bias occurrence were identified and described in details. A search for actions related to monitoring was also performed in the original articles. **Results:** Considering the criteria for the possibility of occurrence of each of the seven bias types, the studies BONE, CARDS, METEOR and MRC/BHF presented a higher percentage (85.7%) of low risk for bias, possibly indicating a good methodologic quality. However, this percentage was less than 50% in four studies



(ASPEN, CERDIA, HYRIM e KAPS), indicating a poor methodologic quality. All studies were classified as unclear risk for other bias considering that they were sponsored by pharmaceutical industries representing, according to our evaluation, conflict of interest. It was observed that AFCAPS/TexCAPS study indicated that a company responsible for research organization was contracted by the sponsor for data, administrative and clinical management. However, further information about monitoring was not described. In this particular study, random sequence generation, allocation concealment and other bias were classified as unclear risk. The remaining potential biases were classified as low risk. **Conclusion:** At the present work, it was verified that even clinical trials that are well designed, reported and with low risk for bias might have problems during the study conduction. We understand as necessary the inclusion of a specific item about the bias of conflict of interest in the tools for evaluation of methodology of studies. We emphasize the role of monitoring to avoid or minimize systematic bias, ensuring that the study is performed according to what was initially proposed.

**Descriptors:** Randomized clinical trial, bias, monitoring, data quality.

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	12
1.2	REVISÕES SISTEMÁTICAS E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS ORIGINAIS .....	13
1.2.1	O Ensaio Clínico.....	14
1.2.2	O Desenho do Estudo.....	15
1.2.3	A Condução do Estudo .....	15
1.2.4	A Análise dos Dados.....	18
1.2.5	O Relato de Um Estudo .....	20
<b>2</b>	<b>O MONITORAMENTO OU SISTEMA DE VIGILÂNCIA.....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>VIESES NO ENSAIO CLÍNICO .....</b>	<b>26</b>
3.1	VIÉS DE SELEÇÃO.....	28
3.2	VIÉS DE DESEMPENHO E DETECÇÃO.....	30
3.3	VIÉS DE ATRITO.....	30
3.4	VIÉS DE RELATO .....	31
<b>4</b>	<b>IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO EM ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>36</b>
6.1	OBJETIVO GERAL.....	36
<b>7</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
7.1	TIPO DE ESTUDO .....	37
7.2	REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O USO DE ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	37
7.3	FASES DO ESTUDO.....	39
7.4	A PESQUISADORA.....	42
7.5	ÉTICA EM PESQUISA E AUSÊNCIA DE CONFLITO DE INTERESSE.....	44
7.6	FINANCIAMENTO.....	44
<b>8</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
9.1	REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE SELEÇÃO .....	52
9.2	REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE DESEMPENHO.....	54
9.3	REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE DETECÇÃO.....	55
9.4	REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE ATRITO .....	56
9.5	REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE RELATO .....	58
9.6	REFLEXÃO SOBRE OUTROS VIESES .....	58

9.6.1	Monitoramento da Dieta e Aderência ao Tratamento .....	59
9.6.2	Troca do Produto Investigacional Durante o Estudo .....	59
9.6.3	Financiamento de Pesquisas .....	60
<b>10</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>70</b>
	Anexo 1- Escala de Jadad - JADAD et al. (1996) .....	71
	Anexo 2 – Checklist for Measuring Study Quality – DOWNS e BLACK (1998).....	72
	Anexo 3 – The Cochrane Collaboration’s Tool for Assessing Risk of Bias – HIGGINS e GREEN (2011). .....	75
	Anexo 4 - CONSORT 2010 Checklist of Information to Include when Reporting Randomized Trial – MOHER et al. (2010). .....	76
	Anexo 5– Quality of Reporting of Meta-Analysis – MOHER et al. (1999). .....	77
	Anexo 6 – Resumo da Abordagem do GRADE – BALSHEM et al. (2011) .....	78
	Anexo 7- Modelo do Correio Eletrônico Enviado aos Autores dos Artigos Originais Incluídos na Revisão Sistemática de TAYLOR et al. (2013) com Perguntas sobre o Monitoramento do Estudo.....	79
	<b>CURRÍCULO LATTES DO ORIENTADOR .....</b>	<b>80</b>
	<b>CURRÍCULO LATTES DO AUTOR.....</b>	<b>81</b>

## SIGLAS UTILIZADAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BPC	Boa Prática Clínica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	<i>Consolidated Standard of Reporting Trials</i>
CRF	Ficha Clínica
DCV	Doença Cardiovascular
EA	Evento Adverso
GCP	Guia de Boa Prática Clínica
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
ITT	Intenção de Tratamento – <i>Intention to Treat</i>
IVRS	Sistema de Resposta Interativo por Voz
IWRS	Sistema de Resposta Interativo pela Web
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
POPs	Procedimentos Operacionais Padrão
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
REVMAN	<i>Review Manager</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As práticas clínicas baseadas em evidências são definidas como o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na tomada de decisão clínica sobre cuidados de pacientes (POCOCK, 1987). Desta forma, as práticas clínicas utilizam resultados de estudos bem desenhados e bem conduzidos que, compilados em revisões sistemáticas, auxiliam os profissionais da saúde e orientam-os de modo sintético e atualizado no manejo dos tratamentos (SACHETT et al., 1996). De acordo com GREEN et al. (2011), “uma revisão sistemática tenta confrontar todas as evidências empíricas que se encaixam em critérios de elegibilidade pré-especificados a fim de responder uma pergunta específica de pesquisa. A revisão utiliza métodos sistemáticos e explícitos que são selecionados para minimizar vieses e, assim, promover achados mais confiáveis dos quais conclusões podem ser extraídas e decisões serem tomadas”.

Entretanto, as revisões sistemáticas dependem da qualidade metodológica dos estudos originais e por isso precisam ser lidas seletiva e criticamente (OXMAN e GUYATT, 1988). Assim, se os estudos originais apresentarem falhas metodológicas então a revisão sistemática possivelmente também apresentará tais problemas. Isto é bem indicado com a expressão “*garbage in – garbage out*” (EGGER et al., 2001)

Os dados coletados apresentarão boa qualidade se obtidos a partir de protocolos bem definidos que incluem as orientações para o acompanhamento dos pacientes e ações padronizadas pelos profissionais envolvidos.

O monitoramento ou um sistema de vigilância do estudo permite acompanhar e controlar a execução das ações definidas no protocolo de tal forma que os resultados finais

não apresentem vieses tais como de seleção, de desempenho (*performance*), de detecção ou de atrito (*attrition*).

Um dos papéis do monitoramento durante o ensaio clínico é identificar procedimentos que podem resultar em vieses metodológicos e propor ações envolvidas que poderiam evitar ou minimizar tais vícios.

De acordo com o Guia de Boas Práticas Clínicas (GCP), o monitoramento é o ato de supervisionar o progresso de um estudo clínico e garantir que ele seja conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, com os procedimentos operacionais padrão, com as boas práticas clínicas e com os requerimentos regulatórios aplicáveis (GCP, 1996).

Apesar da importância do monitoramento na qualidade metodológica dos estudos, nota-se que raramente as ações que o compõem são apresentadas explicitamente nos artigos, provocando uma dúvida a respeito de sua realização.

## 1.2 REVISÕES SISTEMÁTICAS E INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS ORIGINAIS

GREEN et al. (2011) consideram como características-chave de uma revisão sistemática: descrição clara dos objetivos com critérios de elegibilidade pré-definidos para os estudos; metodologia explícita e reproduzível; busca sistemática que procura identificar todos os estudos que preencheriam os critérios de elegibilidade; avaliação da qualidade dos achados dos estudos incluídos, por exemplo, pela identificação do risco de vieses; e apresentação sistemática e síntese das características e achados dos estudos incluídos.

### 1.2.1 O Ensaio Clínico

Um experimento é uma série de observações feitas sob condições controladas por um pesquisador. Um ensaio clínico é um experimento que avalia o efeito de uma intervenção em seres humanos. Cada participante é acompanhado a partir do tempo zero ou *baseline* (PIANTADOSI, 1995) sendo que é esperado que os grupos controle e tratamento no *baseline* sejam semelhantes em todos os aspectos relevantes, para que as diferenças nos resultados possam ser atribuídas à ação intervencional (FRIEDMAN et al., 1985; POCOCK, 1987).

Uma característica importante de um ensaio clínico é que por ser estudo experimentalmente controlado fornece resultados confiáveis, desde que bem conduzido (FRIEDMAN et al., 1985).

Nestes estudos, a intervenção pode ser feita com objetivo profilático, diagnóstico ou terapêutico e deve ser realizada de modo padronizado tanto no grupo controle como no tratamento, constituindo uma atividade do monitoramento o acompanhamento da intervenção como um todo (POCOCK, 1987).

A qualidade de um estudo é um conceito multidimensional que pode se relacionar ao desenho, condução, análise e relato do ensaio clínico (JUNI et al., 2001a). A primeira etapa na realização de um ensaio clínico é a formulação da questão a ser estudada. Esta questão, muitas vezes mencionada como hipótese, atua como referencial para a definição de características metodológicas do estudo tais como as intervenções a serem comparadas, os desfechos a serem avaliados, o número de indivíduos necessários em cada grupo de tratamento e os critérios de elegibilidade para participação no estudo (GREENBERG et al., 2005).

### 1.2.2 O Desenho do Estudo

De acordo com o GCP (1996), a integridade científica do estudo e a credibilidade dos dados dependem, principalmente, do desenho do estudo. Uma descrição detalhada do desenho do estudo deveria incluir a definição dos desfechos primários e secundários, se aplicável; descrição do tipo ou desenho do estudo a ser conduzido (por exemplo, duplo-cego, controlado por placebo, grupos paralelos) e um diagrama esquemático com o desenho do estudo, procedimentos e etapas; descrição das medidas para minimizar ou evitar vieses, incluindo aleatorização e cegamento; descrição dos tratamentos do estudo, incluindo dose e regime da dose do produto investigacional; informações sobre a duração esperada da participação do paciente no estudo e sobre a duração e sequência de cada etapa do estudo incluindo acompanhamento, se aplicável; descrição de critérios para interrupção ou critérios de descontinuação de pacientes do estudo; contabilidade de todos os produtos investigacionais incluindo placebo e comparadores, se aplicável; manutenção dos códigos de aleatorização contendo os tratamentos e procedimentos para a quebra do código cego.

### 1.2.3 A Condução do Estudo

Ainda de acordo com o GCP (1996), antes de iniciar o estudo, o investigador ou a Instituição deve obter a aprovação por escrito e datada emitida pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) referentes ao protocolo, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), procedimentos para recrutamento de pacientes (propagandas) e qualquer outra informação por escrito que possa ser fornecida ao paciente. O investigador ou Instituição devem conduzir o estudo de acordo com o protocolo aprovado pelo CEP e não devem implementar qualquer desvio ou alteração do protocolo sem a concordância do patrocinador e antes da revisão e aprovação de uma emenda pelo CEP, exceto quando é necessário eliminar um perigo imediato



para os pacientes do estudo ou quando as alterações envolvem apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo (alteração do número do telefone, por exemplo).

Dentre as competências do CEP pode-se citar a de receber denúncias ou ser notificado sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, deliberando pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, solicitar a adequação do TCLE (RESOLUÇÃO nº466, 2012). Considerando-se que a condução da pesquisa envolve aspectos éticos, compromisso com direitos humanos e concordância com os procedimentos propostos pelo protocolo, desvios de protocolo precisam ser evitados pois poderiam expor o paciente a riscos desnecessários e, se ocorrerem, precisam ser registrados e comunicados. Por exemplo, se o protocolo de um estudo descreve que a pressão arterial do paciente deve ser obtida antes, no término e uma hora após a infusão do medicamento em estudo e, por qualquer motivo, a equipe do hospital não obtém a medida da pressão arterial uma hora após o término da infusão, isto seria considerado um desvio de protocolo e deveria ser relatado ao CEP de acordo com as legislações locais e os procedimentos precisariam ser revisados pela equipe.

Além do protocolo do estudo, manuais operacionais também são importantes no sentido de padronizar a execução dos procedimentos exigidos pelo protocolo. Estes devem conter descrições detalhadas de como cada procedimento deve ser conduzido para que as tarefas sejam cumpridas da forma mais consistente possível. Por exemplo, a descrição dos procedimentos para a obtenção do eletrocardiograma deveria incluir se o equipamento foi devidamente calibrado, a posição do paciente, o período de repouso antes e entre um exame e outro, etc.

A padronização da execução destas ações é particularmente crítica em estudos multicêntricos nos quais avaliadores realizam os mesmos procedimentos em pacientes recrutados em diferentes centros de pesquisa. Nestes estudos mais complexos, os manuais

operacionais podem ser específicos por atividade: o recebimento, armazenamento e manipulação do produto investigacional; a coleta e processamento de amostras biológicas; o processo de seleção dos indivíduos elegíveis e a aleatorização para alocação dos pacientes nos grupos de intervenção, entre outras. (SZKLO e NIETO, 2007).

A escolha de instrumentos para a coleta de dados, bem como a sua aplicação, são fundamentais para a execução adequada do estudo. Sempre que possível, é aconselhável utilizar um instrumento validado e procedimentos que já tenham sido usados em estudos prévios. A validade e a confiabilidade de instrumentos quando conhecidas, permitem a detecção ou mesmo a correção de possíveis vieses (WILLET et al., 1985). Além disso, o uso de instrumentos e procedimentos conhecidos permite a comparação dos achados com estudos prévios, facilitando a elaboração de revisões sistemáticas (DICKERSEN e BERLIN, 1992).

O treinamento da equipe deve ter como objetivo familiarizar pessoas aos procedimentos que serão aplicáveis a sua função no estudo desta forma, podem ser direcionados. Por exemplo o conhecimento do protocolo de pesquisa deve envolver a equipe como um todo, porém os procedimentos relacionados ao preparo da medicação deve incluir apenas os farmacêuticos responsáveis.

Os procedimentos não incluem somente coleta de dados, mas também agendamento de consultas, preparação de materiais, entre outros. O treinamento também deve envolver técnicos de laboratório, farmacêuticos e os responsáveis pelo laudo de exames, como eletrocardiograma, tomografia computadorizada, etc. Em estudos multicêntricos, o treinamento de todos os centros geralmente é feito em uma localização central a fim de que todos os envolvidos recebam a mesma informação e sejam treinados com consistência. O treinamento permite a certificação daquele membro da equipe para a realização de um procedimento específico. Principalmente em estudos com longa duração ou de maior

complexidade, o retreinamento pode ser necessário para aqueles que não estejam executando os procedimentos conforme preconizado pelo protocolo (SZKLO e NIETO, 2007).

#### 1.2.4 A Análise dos Dados

Um estudo bem planejado e executado, permitirá que os dados extraídos forneçam informações pertinentes que satisfaçam os objetivos do estudo. Outra característica importante da qualidade metodológica de um estudo é a análise dos dados que também pode ser alvo de monitoramento ou auditoria. Tipicamente, existem alguns estágios distintos para a análise dos dados. Em um estágio preliminar, os dados são revisados para análise de consistência do banco de dados no que se refere a valores com digitação errônea, verificação de existência de valores inconsistentes, faltantes ou aberrantes que pode ser realizado por meio de dupla digitação e uso de recursos gráficos como o *box plot* e análise das distribuições de frequência das variáveis com especificação de valores de posição (valores mínimo e máximo). Tal processo é frequentemente referenciado como edição de dados. Em seguida, os dados são resumidos para análises subsequentes geralmente em tabelas e em medidas de tendência central e dispersão. Esta etapa da análise é conhecida como síntese dos dados. Por fim, os dados editados e resumidos são usados para gerar as medidas epidemiológicas de interesse e as medidas de efeito com intervalos de confiança apropriados permitindo a análise das estimativas de efeito (ROTHMAN, 1986).

Em relação à síntese dos dados, as variáveis qualitativas nominais ou ordinais serão resumidas em suas categorias. Entretanto, para variáveis quantitativas contínuas é necessário decidir se serão tratadas como contínuas mesmo ou se serão categorizadas e, neste caso, é necessário estabelecer o número de categorias e os pontos de corte entre elas. Para isto, busca-se na literatura tais valores ou utiliza-se a distribuição da variável. A definição das categorias

pode ser complexa e causar confusão residual se apresentarem amplitude muito grande com possibilidade de uma variabilidade que pode comprometer a homogeneidade da exposição ou do desfecho. As categorias não definidas, como 65 e + para a idade, podem ser muito amplas e simultaneamente não informativas, devendo ser evitadas (ROTHMAN, 1986).

Na análise dos dados, testes de hipótese são baseados em uma hipótese nula que permite testar a influência do erro aleatório numa diferença ou associação observadas. A decisão pode ser feita segundo o modelo clássico de Neyman e Pearson que envolve a formulação de hipóteses, fixação de probabilidades de erros tipo I e II e cálculo de tamanho de amostra; por meio de intervalos de confiança ou testes de significância e cálculo do valor de  $p$ , proposto por R. A. Fisher (STERNE e SMITH, 2001). O valor de  $p$  é definido como a probabilidade de se observar a estatística do teste ou um valor mais extremo em uma curva especificada na proposição inicial, equivalente ao especificado na hipótese nula, na estratégia de Neyman e Pearson. Um valor de  $p$  muito baixo indica a baixa probabilidade que o resultado observado ou um valor mais extremo seja compatível com a curva indicando que os dados observados devem vir de outra população (curva) que não a da proposição inicial. A analogia com o modelo clássico indicaria que os dados observados são mais compatíveis com a hipótese alternativa (ROTHMAN, 1986).

O cálculo do intervalo de confiança envolve os valores obtidos na amostra e pressupõe-se que o parâmetro de interesse esteja capturado por este intervalo com um certo grau de confiança. Ao interpretar um intervalo de confiança, pode-se apenas aplicar o conceito frequentista de probabilidade e dizer que se forem obtidas infinitas amostras e se forem construídos intervalos de confiança de 95%, por exemplo, significa dizer que em 95% das vezes os intervalos de confiança cobririam o parâmetro e em 5% das vezes não cobririam. O intervalo de confiança pode ser utilizado para estimação de parâmetros ou na tomada de decisão, ao se observar se determinado valor está contido no intervalo estimado, por exemplo,

na comparação de duas médias. Se o intervalo de confiança contiver o valor zero é possível, com grau de confiança pré-determinado que os dados sejam provenientes de uma única população indicando igualdade de médias o que seria equivalente a realizar o teste de hipóteses de igualdade de duas médias. O intervalo de confiança também indica a precisão do processo de estimação por meio de sua amplitude (STERNE e SMITH, 2001).

#### 1.2.5 O Relato de Um Estudo

É importante diferenciar a avaliação da qualidade do estudo e do relato pois um estudo desenhado com alguns vieses, que seja bem relatado, pode receber uma avaliação de escore de alta qualidade. Em contrapartida, um estudo bem desenhado e bem conduzido que não seja relatado adequadamente receberia uma avaliação de baixa qualidade (MOHER et al, 1995a). Por exemplo um estudo descreve apropriadamente o sistema de aleatorização entretanto não assegura sua utilização na prática podendo ter havido interferência humana como a decisão da alocação de um determinado tratamento ao paciente.

Assim, pode-se definir a qualidade de um estudo como a “confiança de que o desenho, a condução e a análise tenham minimizado ou evitado a ocorrência de vieses em seus tratamentos comparativos” e a qualidade do relato como “fornecer informação sobre o desenho, condução e análise do estudo”. O estabelecimento de guias para o relato de estudos clínicos melhorou esta situação para a publicação em alguns periódicos, mas a deficiência no relato de estudos continuará sendo confundida com deficiências no seu desenho, condução e análise (EGGER et al., 2001).

Da experiência pessoal da autora deste trabalho identifica-se que a confiança na qualidade de ambos os processos poderia ser alimentada por ações de observação e

acompanhamento de modo a diminuir as situações de desvio do que foi estabelecido e do sub relato destas ocorrências.

De acordo com MOHER et al. (1995a), existem ferramentas que podem ser usadas para a avaliação do relato e da qualidade de ensaios clínicos tais como anotações individuais, *checklists* e escalas. Estas últimas tem a vantagem de fornecer estimativas quantitativas de qualidade que poderiam ser facilmente reproduzidas. Uma dificuldade na aplicação de escalas de qualidade é a falta de objetividade e referência para dar suporte à nota atribuída a cada item avaliado (MOHER et al., 1995b).

Entre os instrumentos que avaliam a qualidade de ensaios clínicos, pode-se citar a escada de Jadad (anexo 1), que compreende 3 itens relacionados à ocorrência de vieses, sendo que cada item constitui uma pergunta que deve ser respondida com “sim” ou “não”. Os pontos atribuídos às questões 1 e 2 dependem da geração da sequência aleatória e da adoção de mascaramento e se os mesmos foram adequados. Atribui-se um ponto a cada item se o estudo foi aleatorizado ou duplo-cego. Assim, se também houver descrição sobre a forma de geração da sequência de aleatorização ou manutenção do caráter cego, um ponto adicional é atribuído a cada item, caso sejam adequados. Se o método para gerar a sequência de aleatorização ou manutenção do cego estiver descrito, porém for inadequado, deverá ser atribuído o valor -1 a cada item. Neste item o escore máximo será dois e o mínimo zero. O item relacionado a perdas e desistências, solicita que as informações para ambas situações sejam relatadas. A pontuação será zero se a resposta for “não”, ou seja, se não houver relato e um ponto se a resposta for “sim”. Para uma resposta positiva, a quantidade e os motivos para a desistência e perdas devem estar descritos para cada grupo de intervenção (JADAD et al., 1996) (Anexo 1).

Tomando-se como base o conjunto de questões propostas por DOWNS e BLACK (1998) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos, pode-se afirmar que um estudo de qualidade possui um relato adequado (objetivos claros; critérios de inclusão de

participantes bem definidos; descrição dos principais desfechos na introdução e nos métodos; descrição das intervenções e dos principais achados; distribuição das variáveis de confusão nos dois grupos; relato de eventos adversos que possam estar relacionadas às intervenções e perdas de seguimento), validade externa (se os participantes representam a população; se o tratamento, local de atendimento e equipe são representativos da maioria da população), validade interna (mantém o estudo cego sempre que possível para os participantes, para quem os assiste e para quem analisa os dados; utiliza testes estatísticos adequados; verifica aderência à intervenção) e poder do estudo para detectar efeito clinicamente importante. Este instrumento pondera estes aspectos e resulta em pontuação máxima de 31 (Anexo 2).

Entre 2005 e 2007 o grupo de métodos da colaboração Cochrane desenvolveu uma ferramenta para avaliação de risco de vieses que inclui sete domínios:

- Geração de sequência aleatória;
- Ocultação da sequência de alocação;
- Cegamento de participantes e profissionais;
- Cegamento dos avaliadores do desfecho;
- Dados incompletos sobre o desfecho;
- Relato de desfecho seletivo;
- Outras fontes de viés.

Para cada item desta ferramenta, a avaliação do risco de viés é dividida em duas partes, sendo que na primeira é apresentado o que foi descrito no estudo e que servirá de suporte para o julgamento do risco do viés em questão. A segunda parte da ferramenta é o julgamento do risco de viés, que pode ser classificado em baixo, alto ou incerto (Anexo 3).

Alguns itens da ferramenta de avaliação, como o método usado para a aleatorização, exigem apenas uma única análise referente aos estudos incluídos na revisão. Para outros itens, podem ser usadas várias análises para diferentes desfechos. Por exemplo, para avaliar o risco de viés devido a dados incompletos sobre o desfecho pode-se subdividir em desfechos relatados em 6 e em 12 meses (HIGGINS e GREEN, 2011; HIGGINS et al., 2011).

O *Consolidated Standard of Reporting Trials* (CONSORT) compreende um *checklist* (Anexo 4) de itens essenciais que deveriam ser incluídos nas publicações e propõe um diagrama para documentar o fluxo dos participantes no estudo. Dentre os tópicos avaliados estão o título, o resumo, a introdução (conhecimentos prévios e objetivos do estudo), o método (desenho do estudo, critérios de elegibilidade dos participantes, intervenções, desfechos, tamanho da amostra, aleatorização e sua implementação, sigilo de alocação, métodos estatísticos), os resultados (fluxo do participante, período de recrutamento, dados iniciais, número de participantes analisados, desfechos e estimativas, danos observados), a discussão (limitações do estudo, validade externa, interpretação dos achados) e outras informações (número de registro do protocolo, patrocinadores) (MOHER et al., 2010).

A partir de uma conferência realizada para discutir os problemas relacionados às metanálises de estudos incluídos em revisões sistemáticas, foi proposto o *Quality of Reporting of Meta-Analyses* (QUOROM). Tal instrumento também é útil para avaliar o relato de revisões sistemáticas sem metanálises ou sem agregação estatística, particularmente de ensaios clínicos aleatorizados (MOHER et al., 1999).

A conferência resultou nas normas do QUOROM: composto por um *checklist* (Anexo 5) e um diagrama de fluxo. A lista de verificação dos padrões para o relato da metanálise descreve o modo ideal para apresentar as seções de resumo, introdução, métodos, resultados e discussão de uma metanálise. O *checklist* está organizado em 21 títulos e subtítulos para incentivar os autores a informarem os leitores sobre as pesquisas, seleção, avaliação de validade, extração dos dados, características do estudo, resumo dos dados quantitativos e fluxo do estudo. Os autores são solicitados a fornecer um diagrama de fluxo com informações sobre o número de ensaios clínicos identificados, incluídos e excluídos e o motivo para excluí-los (HIGGINS e GREEN, 2011).



O *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) *Working Group* é um grupo de profissionais da área de saúde, pesquisadores e desenvolvedores de *guidelines* de todo o mundo que em 2000 começaram a desenvolver um sistema para avaliar a qualidade da evidência e para determinar a força de recomendação para a prática clínica. A literatura inclui 20 artigos com orientações para a aplicação do GRADE. O anexo 6 resume a abordagem do GRADE que consiste em classificar a qualidade da evidência, começando pelo desenho do estudo (ensaios clínicos ou estudos observacionais) e então verificando cinco razões que possivelmente diminuiriam a qualidade da evidência e três que possivelmente aumentariam a sua qualidade. Os artigos subsequentes ajudam a entender o significado e uso de cada um destes critérios (BALSHEM et al., 2011).

## **2 O MONITORAMENTO OU SISTEMA DE VIGILÂNCIA**

É na condução dos estudos que problemas podem ocorrer trazendo possibilidades de vieses metodológicos. Uma maneira de diminuir ou prevenir a ocorrência destes vieses seria o desenvolvimento de ações de monitoramento e acompanhamento constituindo elementos importantes na qualidade de um estudo. Sua adoção acontece, juntamente com outras medidas, no *back-stage*, para garantir que o estudo seja conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, com os procedimentos operacionais padrão (POPs), com a Boa Prática Clínica (BPC) e com as exigências regulatórias aplicáveis (GCP, 1996). Apesar das atividades de monitoramento serem realizadas durante a condução de estudos normalmente não ganham destaque na publicação dos estudos não sendo incluídas como tópico nos instrumentos de avaliação de qualidade metodológica ou de relato.

O GCP é um documento que estabelece o padrão de qualidade científica e ética internacional para o desenho, condução, registro e relato de estudos que envolvam a

participação de seres humanos. A adesão a este padrão assegura a credibilidade dos dados de um estudo clínico, bem como, publicamente que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes estão protegidos, consistentes com os princípios éticos que têm sua origem na Declaração de Helsinki (GCP, 1996).

Segundo o GCP (1996) , o monitoramento é realizado por monitores que tem como responsabilidades:

- Atuar como principal meio de comunicação entre o patrocinador e o investigador;
- Verificar se o investigador possui qualificações e recursos necessários e se estes permanecem adequados durante todo o período do estudo;
- Garantir as condições de armazenamento e uso do produto sob investigação e que este está sendo fornecido somente aos participantes do estudo;
- Confirmar se o investigador segue o protocolo e as emendas aprovadas, e que o TCLE está sendo obtido antes da inclusão do participante no estudo;
- Assegurar que a obtenção do TCLE pelo investigador seja voluntária e que o sujeito de pesquisa exerça o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior;
- Assegurar que o investigador receba a Brochura do Investigador (documento que servirá de base para a elaboração da bula) e todos os documentos e materiais necessários para a condução adequada do estudo e o seguimento das instâncias regulatórias aplicáveis;
- Assegurar que o investigador e sua equipe estejam adequadamente informados sobre o estudo;
- Avaliar se o investigador está incluindo somente pacientes elegíveis no estudo;
- Relatar o índice de recrutamento de pacientes;
- Verificar se os documentos-fonte e outros registros do estudo estão corretos, completos, atualizados e arquivados;
- Verificar se o investigador fornece todos os relatórios solicitados, as notificações, aplicações e submissões;
- Avaliar se os dados requeridos pelo protocolo são relatados com precisão na ficha clínica (CRF) e se são coerentes com os documentos-fonte; se eventos adversos (EAs),

medicamentos concomitantes e doenças intercorrentes são relatados de acordo com o protocolo nas CRFs;

- Avaliar se todas as exclusões e desistências dos pacientes admitidos no estudo são relatados e explicados no documento-fonte e nas CRFs;
- Informar ao investigador sobre a inconsistência de dados da CRF quando comparada com o documento-fonte. O monitor deve assegurar que as correções apropriadas sejam feitas, datadas, explicadas, se necessário, e rubricadas pelo investigador ou membro de sua equipe autorizado para tal função. Essa autorização deve estar documentada;

Os propósitos do monitoramento de um estudo clínico são: verificar que os direitos e bem-estar dos pacientes estão protegidos; que os dados reportados do estudo sejam acurados, completos e verificáveis nos documentos-fonte; que a condução do estudo está em concordância com o protocolo ou emenda (s) aprovado (s), com o GCP e com os requerimentos regulatórios aplicáveis.

Os POPs são instruções detalhadas e escritas para atingir uniformidade na realização de uma função específica. O patrocinador é responsável pela implementação e manutenção da qualidade do processo incluindo os sistemas de controle pela utilização de POPs escritos (GCP, 1996).

### **3 VIESES NO ENSAIO CLÍNICO**

Estudos bem desenhados são geralmente fáceis de serem analisados, frequentemente por métodos estatísticos simples. Duas deficiências em estudos mal desenhados ou mal conduzidos não são passíveis de correção por meio de técnicas estatísticas. São elas o erro sistemático e a baixa precisão para estimar o efeito da intervenção (FRIEDMAN et al, 1985). Segundo HIGGINS e GREEN (2011), um viés é definido como um erro sistemático, ou

desvio da “verdade”, em resultados ou inferências. Ainda, de acordo com PEREIRA (2013), viés é um erro sistemático que pode ocorrer em qualquer fase do estudo.

A avaliação de viés é subjetiva e envolve um julgamento a respeito da probabilidade da presença de um viés e do seu potencial de magnitude sobre os resultados (GREENBERG et al., 2005).

Em ensaios clínicos, os vieses podem ser de quatro tipos: viés de seleção relativo às características dos pacientes, viés de desempenho que acontece no provisionamento da assistência além do tratamento sob investigação, viés de detecção presente na avaliação dos resultados e viés de atrito, que ocorre durante o manejo do paciente (JUNI et al., 2001b).

De acordo com FRIEDMAN et al. (1985), a redução dos vieses resulta do cumprimento de aspectos do desenho do estudo, tais como desfechos objetivos, sem exclusões *post hoc* baseadas no desfecho e imparcialidade na alocação dos participantes nos grupos de intervenção, o que pode ser feito pela aleatorização. Uma alta precisão é principalmente uma consequência do emprego de um adequado tamanho de amostra. Desta forma, um desenho apropriado permite:

- Que os investigadores contemplem as restrições éticas;
- O uso eficiente de recursos escassos;
- Isolar o efeito do tratamento de interesse de outros confundidores;
- Controlar a precisão;
- Reduzir vieses de seleção e observação;
- Minimizar os erros aleatórios;
- Simplificar a análise estatística dos dados;
- Aumentar a validade interna e externa do estudo.

### 3.1 VIÉS DE SELEÇÃO

O objetivo da aleatorização é criar grupos comparáveis por meio da distribuição dos fatores de confusão (ALTMAN E BLAND, 1991). O sucesso depende de duas manobras inter-relacionadas: é necessário que seja gerada uma sequência de alocação imprevisível, por exemplo, lançando uma moeda ou usando um algoritmo no computador. Além disso, esta sequência precisa ser ocultada dos investigadores responsáveis pela inclusão dos pacientes. O conhecimento da intervenção alocada pode causar a inclusão seletiva de pacientes devido ao conhecimento de possíveis fatores prognósticos que poderão ser proporcionados por esta intervenção. Para os participantes a ocultação também previne a ocorrência de atitudes que podem causar vieses (KEIRSE, 1988).

Sob condições ideais, o método de inclusão de participantes leva a uma comparação válida dos grupos sob tratamento. Falhas no processo de seleção podem interferir na formação dos grupos e conseqüentemente aumentar ou diminuir a chance de detecção da relação entre a exposição e a doença de interesse ou mesmo afetar o grau do efeito da intervenção fazendo com que esta seja subestimada ou superestimada (GREENBERG et al., 2005).

Existem vários mecanismos para a geração da sequência de aleatorização. Um método simples é o uso de envelopes pardos lacrados contendo o tipo de tratamento a ser alocado. Este método é aconselhável apenas se não houver outra alternativa, como o uso de uma equipe central ou outra pessoa independente que auxilie o investigador nesta tarefa. Isto evitaria uma possível escolha dos envelopes ou rearranjo dos mesmos feito pelo investigador por conter o tratamento de sua preferência. (POCOCK, 1987).

Na aleatorização simples, pode-se usar uma tabela de números aleatórios. Entretanto, pode ocorrer um desequilíbrio entre o número de pacientes alocados para cada tipo de tratamento. Em ensaios clínicos com um número maior de pacientes, por exemplo 200, a

probabilidade de tal desequilíbrio se torna tão pequena que a aleatorização simples pode ser recomendada (POCOCK, 1987).

Para garantir o equilíbrio em relação ao número de pacientes em cada grupo de tratamento, pode-se usar uma técnica conhecida como substituição da aleatorização em que a lista de aleatorização pode ser revisada caso seja verificada uma desigualdade nos tamanhos dos grupos de tratamento, desde que isto ocorra antes do início do estudo. Uma outra forma é a aleatorização por blocos em que as opções de tratamento são alocadas dentro de um mesmo bloco. Por exemplo, em um estudo com 100 pacientes, pode-se planejar cinco blocos de 20 pacientes cada e um bloco receber uma configuração aleatória do tipo AABBABABBABAAABBBBAA. Para dificultar ainda mais a sequência de aleatorização, pode-se também variar os tamanhos dos blocos e não informar aos investigadores sobre o número de pacientes em cada um deles. (POCOCK, 1987).

Uma outra técnica para balancear os grupos, é a aleatorização estratificada, recomendada quando existem fatores bem definidos que podem influenciar na resposta e em situações onde a população alvo é estratificada, por exemplo pacientes com insuficiência cardíaca classificados em dois grupos segundo gravidade. Assim, se um paciente grave for alocado no grupo placebo, é necessário que um outro menos grave também seja alocado neste grupo. Estes estudos requerem mais recursos e pessoal para a organização dos mesmos. Assim, deve-se determinar, inicialmente, os fatores a serem estratificados com base na literatura. Em seguida, tais fatores devem ser categorizados em dois ou mais níveis. Antes do estudo começar, uma lista de aleatorização restrita separada deve ser criada para cada estrato.

Em relação à ocultação da alocação, se o estudo clínico for duplo-cego, um farmacêutico responsável pode ser envolvido para o preparo da medicação ou o produto pode ser fornecido ao centro de pesquisa para manter a aparência física idêntica entre os tratamentos (POCOCK, 1987).

### 3.2 VIÉS DE DESEMPENHO E DETECÇÃO

O viés de desempenho ocorre se intervenções terapêuticas ou procedimentos são fornecidas ou aplicados preferencialmente para um dos grupos de comparação constituindo diferenças em relação ao cuidado destes pacientes (ALTMAN, 1991; NOSEWORTHY et al., 1994). Este tipo de viés pode acontecer se a intervenção designada para o participante for conhecida e influenciar o processo de avaliação do desfecho em questão (NOSEWORTHY et al., 1994).

Uma forma de evitar a ocorrência deste viés é realizar o estudo duplo-cego, no qual pacientes e investigadores não sabem a intervenção que foi designada sendo importante manter o sigilo de alocação também para a equipe responsável pela avaliação dos desfechos do estudo (JUNI et al., 2001a).

### 3.3 VIÉS DE ATRITO

A descontinuação prematura do paciente do estudo pode ocorrer devido à desvios de protocolo, à perda de seguimento, não resposta adequada ao tratamento ou ocorrência de eventos adversos, entre outros (ALTMAN E BLAND, 1991; POCOCK, 1987). Possíveis desvios de protocolo incluem violações de critérios de elegibilidade e não-aderência ao procedimentos do estudo (JUNI et al., 2001a). Já a perda de seguimento acontece quando os participantes não comparecem às visitas programadas durante o período de condução do estudo, seja por recusa, por decisão clínica para interrupção da intervenção ou porque o participante não pode mais ser contactado, por exemplo, mudança de cidade sem notificar a equipe do estudo (JUNI et al., 2001b). Também é possível que o tratamento não tenha o efeito

esperado ou que gere eventos adversos colocando em risco a evolução clínica e bem-estar do paciente indicando que este seja retirado do estudo por questões de segurança.

Participantes que são excluídos após serem alocados para uma intervenção raramente são representativos de todos os pacientes do estudo. Por exemplo, participantes podem não realizar o acompanhamento devido a piora de sua doença ou pela ocorrência de efeitos colaterais (ALTMAN, 1991; SACKET e GENT, 1979). Todos os participantes que foram aleatorizados devem, portanto, ser incluídos na análise e mantidos nos grupos originalmente alocados, independente de sua aderência ao protocolo do estudo. Ou seja, as análises devem ser feitas de acordo com o princípio de intenção de tratar (ITT-*intention to treat*) para evitar o viés de seleção (ALTMAN, 1991; SACKET e GENT, 1979; HIGGINS et al., 2011; MAY et al., 1981). Isto implica dizer que o desfecho primário foi de fato registrado para todos os participantes aleatorizados nos períodos pré-especificados por todo o período de acompanhamento (LEWIS e MACHIN, 1993; HOLLIS e CAMPBELL, 1999).

### 3.4 VIÉS DE RELATO

O relato seletivo dentro do estudo pode ser definido como a inclusão na publicação de apenas algumas das variáveis analisadas (HUTTON e WILLIAMSON, 2000). Existe a possibilidade de que desfechos estatisticamente não-significantes sejam excluídos e que apenas desfechos mais favoráveis sejam publicados. Por exemplo, em duas análises separadas de um mesmo estudo duplo-cego para avaliar a eficácia da amoxicilina em crianças com otite não supurativa, foram encontradas duas conclusões opostas devido aos diferentes “pesos” dos desfechos avaliados no estudo (CANTEKIN et al., 1991; MANDEL et al., 1987). O líder da equipe que publicou os resultados favoráveis ao uso da amoxicilina havia recebido honorários do fabricante da medicação (RENNIE, 1991). Desta forma, recomenda-se que revisores



avaliem a quantidade e motivos para dados faltantes ou tentem contato com os autores para obter estas informações e evitar este tipo de viés (WILLIAMSON e GABLE, 2005).

## **4 IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO EM ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

Em ensaios clínicos aleatorizados, os dados são coletados a partir de diversas fontes, como questionários, exames laboratoriais, etc., sendo de extrema importância o estabelecimento de processos e o fornecimento de treinamento para assegurar a coleta apropriada destes dados. Não expor claramente como estes procedimentos devem ser realizados, permitindo várias interpretações, ou envolver profissionais mal preparados para a condução do protocolo pode alterar os resultados e conclusões do estudo (FRIEDMAN et al., 1985).

Dados incompletos podem ocorrer devido a inúmeras razões como a baixa qualidade do instrumento de coleta de dados, incapacidade do paciente em fornecer informações completas, exames físicos inadequados e a desatenção na entrada de dados em formulários. A quantidade de dados faltantes em um estudo pode indicar uma baixa qualidade de dados, ou seja, uma baixa qualidade do estudo (FRIEDMAN et al., 1985).

A falta de reconhecimento de um dado errôneo pode ser um problema ainda mais grave do que o dado incompleto. Por exemplo, a identificação imprópria de amostras biológicas ou o uso de equipamentos descalibrados geram dados errôneos, apesar de factíveis (FRIEDMAN et al., 1985).

Um outro ponto a ser discutido, é a questão da variabilidade que pode ser intrínseca ao que está sendo medido, ao equipamento utilizado ou ao responsável por esta avaliação (resultados laboratoriais, exames físicos e interpretação de exames são alguns exemplos da

difícil obtenção de dados reprodutíveis) (DAVIES, 1958). Independente da origem da variabilidade, pode-se dizer que metodologia inadequada e falta de treinamento da equipe envolvida podem aumentar a sua magnitude (FRIEDMAN et al., 1985).

De acordo com FRIEDMAN et al. (1985), algumas ações podem minimizar estes potenciais problemas:

- Definições claras de critérios de inclusão e da metodologia: acessibilidade a manuais com informações detalhadas quanto a realização dos procedimentos, ao preenchimento de formulários, a solicitação do produto investigacional e sua condição de armazenamento e dispensação, etc;
- Descrição da metodologia do laboratório e como os resultados são emitidos;
- Sessões de treinamentos para investigadores e equipe envolvida no estudo para garantir a padronização da execução dos procedimentos;
- Desenvolvimento de formulário objetivos, organizados e com uma sequência lógica de questões;
- Implementação de programas no computador para a detecção de valores faltantes, inconsistentes ou duplicados.

Apesar dos esforços para obter dados de qualidade, o monitoramento ou sistema de vigilância é fundamental. Quando erros são detectados, por meio do monitoramento é possível estabelecer ações corretivas para que estes sejam minimizados ou não ocorram futuramente (FRIEDMAN et al., 1985).

FRIEDMAN et al. (1985) acreditam que o monitoramento precisa ser contínuo e constante para avaliar a qualidade dos dados. Ainda, com planejamento e acompanhamento adequados pode-se obter melhora no desempenho sem a necessidade de revelar a alocação do tratamento do estudo (manutenção do cegamento). Para tanto:

- Todos os formulários devem ser verificados para garantir que foram devidamente preenchidos e que são consistentes;
- Os dados devem ser verificados ao longo do tempo para observação de consistência. Por exemplo, se foi relatado no exame físico inicial que um participante possuía uma perna amputada, não pode ser relatado que foram verificados os pulsos podais nas visitas subsequentes;
- As visitas do estudo devem ser monitoradas para que sejam realizadas conforme o cronograma estabelecido;
- A calibração de todos os equipamentos utilizados deve ser verificada para garantir a obtenção de medidas corretas;
- As condições de recebimento, armazenamento, preparo, dispensação e retorno do produto investigacional devem ser cuidadosamente verificadas a fim de garantir a qualidade do produto , que o *kit* de medicação alocado para aquele participante foi o de fato administrado, que somente os participantes do estudo estão utilizando a medicação;

Também constitui um dos propósitos do monitoramento de um ensaio clínico o fornecimento de uma avaliação contínua de risco-benefício que justifica a incerteza necessária para continuar o estudo. Isto requer visões explícitas de dados de segurança (risco) e eficácia (benefício) (HERSON e WITTES, 1993).

Além de terminar o estudo precocemente devido aos efeitos do tratamento, existem outras razões pelas quais os investigadores podem se interessar pelo dados coletados durante o estudo. Problemas com o recrutamento podem se tornar evidentes e requererem mudanças no protocolo ou uma maior interação dos investigadores com os participantes. Adicionalmente, o monitoramento e o relato criterioso ajudam o investigador a manter o interesse e o entusiasmo

pelo estudo. Também pode ser necessário realizar outros ajustes no desenho do estudo, como no tamanho da amostra (HERSON e WITTES, 1993).

A produção e o manejo de dados e o controle de sua qualidade se torna ainda mais difícil em sistemas de coleta de dados complexos e dinâmicos em colaborações multicêntricas típicas de ensaios clínicos. Dados confiáveis resultam da integração de planejamento, pessoas treinadas, desenho do sistema, experiência, controle de qualidade e diligência (ATALLAH e CASTRO, 1998).

## **5 JUSTIFICATIVA**

Nos instrumentos atualmente disponíveis que permitem avaliar a qualidade, seja do relato do ensaio clínico aleatorizado ou da sua execução, tais como o CONSORT, o QUOROM ou o *checklist* da colaboração Cochrane, não é contemplada uma análise da presença e de como foi realizado o monitoramento que permitiria a diminuição da ocorrência de vieses. O monitoramento seria aquela ação no desenvolvimento do estudo que ocorre no *back-stage* e portanto não aparece, mas a sua consequência seria fundamental para assegurar a qualidade dos dados. O desenvolvimento de um estudo envolve inúmeros detalhes e ações que interferem no isolamento do efeito de um tratamento, sendo portanto esta uma tarefa complexa.

Com base na diversidade de aspectos que podem comprometer o relato e os resultados de ensaios clínicos aleatorizados, acredita-se ser importante considerar um estudo que permita a reflexão sobre o papel do monitoramento na qualidade de dados destes estudos.

## **6 OBJETIVO**

### **6.1 OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma reflexão sobre vieses em ensaios clínicos aleatorizados e sobre o papel do monitoramento do estudo no controle e prevenção destes.

## 7 MÉTODOS

### 7.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo metodológico que se propõe trazer elementos de reflexão sobre vieses em ensaios clínicos aleatorizados e do papel do monitoramento da execução do estudo na prevenção destes. Para que o presente trabalho permita uma aplicação prática de conceitos teóricos, optou-se por utilizar um estudo como exemplo. Desta forma foi analisada a qualidade de ensaios clínicos aleatorizados incluídos em uma revisão sistemática escolhida *ad hoc* que trata do uso de estatinas na prevenção primária de doença cardiovascular (TAYLOR et al., 2013). O uso desta classe de drogas e sua utilização na prevenção primária de desfechos cardiovasculares deve-se ao fato de serem temas atuais, com relevância clínica e de saúde pública sendo que a revisão de literatura adotada foi publicada recentemente.

Optou-se pela utilização da revisão sistemática de Taylor atualizada em 2013 e publicada no *Cochrane Database of Systematic Review*, apesar de também ser disponível pelo PubMed a versão de 2011.

### 7.2 REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O USO DE ESTATINAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

TAYLOR et al (2013) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os prejuízos e benefícios do uso de estatina como prevenção primária para doença cardiovascular (DCV) em pessoas com fatores de risco tais como hipercolesterolemia e diabetes. Foram incluídos 18 ensaios clínicos aleatorizados com 10% ou menos de pessoas com história de DCV que participaram de estudos que comparavam o uso da estatina com placebo ou

tratamento usual, por pelo menos 12 meses e com acompanhamento de desfechos por pelo menos 6 meses.

Dois revisores independentes selecionaram os estudos para inclusão e extração de dados. Desfechos incluíram mortalidade por todas as causas; eventos isolados ou combinados de doença coronariana fatal e não fatal; doença cardiovascular e acidente vascular cerebral (AVC); revascularização; redução na concentração de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol; eventos adversos (desenvolvimento de câncer, mialgia, rabdomiólise, diabetes tipo II, AVC hemorrágico, aumento do enzimas hepáticas, disfunção renal e artrite); melhora na qualidade de vida e diminuição do custo por ano de vida ganho e custo-efetividade.

Quatorze estudos incluíram pacientes com lipídios aumentados, diabetes, hipertensão e microalbuminúria. Segundo os autores foi observada redução na mortalidade por todas as causas; redução de eventos combinados fatais e não fatais cardiovasculares, coronarianos vasculares e AVC, redução de taxas de revascularizações. Também foram observadas diminuições no colesterol total e LDL em todos estudos sem heterogeneidade dos efeitos. Não foi encontrada evidência de prejuízo grave causado pelo uso da estatina. Existe evidência que o uso da estatina na prevenção primária é provavelmente custo-efetiva e pode melhorar a qualidade de vida do paciente. A adesão ao tratamento é descrita como semelhante entre os grupos em 8 estudos. Os autores descrevem que a análise de sensibilidade não identificou diferença nos resultados na presença e ausência dos estudos que incluíram pacinetes com DCV assim como quando compararm estudos maiores e menores e os que foram interrompidos precocemente.

### 7.3 FASES DO ESTUDO

A primeira fase do presente estudo foi a análise de vieses dos artigos originais incluídos na revisão sistemática por meio da ferramenta para avaliação de risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados descrita no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenção), versão 5.1.0. O manual encontra-se disponível no programa *Review Manager* (REVMAN), criado para a elaboração e manutenção de revisões sistemáticas, que está disponível para *download* gratuito (<http://ims.cochrane.org/revman/download>), e pode ser acessado *online* pelo site (<http://www.cochrane-handbook.org/>) (HIGGINS e GREEN, 2011; REVMAN, 2012).

Abaixo apresenta-se a tradução livre feita pela autora da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados. No anexo 3 apresenta-se o documento original.



Quadro 1 – Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados, traduzido de HIGGINS e GREEN (2011) e REVMAN (2012)

Domínio	Embasamento para o julgamento	Julgamento do autor da revisão
<b>Viés de seleção</b>		
Geração da sequencia aleatória	Descrever o método usado para gerar a sequencia de alocação em detalhe suficiente para permitir avaliar se foram produzidos grupos comparáveis.	Viés de seleção (viés de alocação para intervenções) devido a geração de uma sequencia de aleatorização inadequada.
Ocultação de alocação	Descrever o método usado para ocultar a sequencia de alocação em detalhes suficientes para determinar se as alocações das intervenções poderiam ter sido previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Viés de seleção (viés na alocação das intervenções) devido a ocultação inadequada das alocações antes da aleatorização
<b>Viés de desempenho</b>		
Cegamento de participantes e da equipe do estudo. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever todas as medidas usadas para cegar os participantes e a equipe envolvida sobre qual intervenção o participante recebeu. Fornecer qualquer informação sobre a efetividade da intenção de cegamento.	Viés de desempenho devido ao conhecimento pelos participantes e pela equipe das intervenções alocadas, durante o estudo.
<b>Viés de detecção</b>		
Cegamento da avaliação do desfecho. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever todas as medidas usadas para cegar os avaliadores do desfecho sobre qual intervenção o participante recebeu. Fornecer qualquer informação sobre a efetividade da intenção de cegamento	Viés de detecção devido ao conhecimento das intervenções alocadas pelos avaliadores do desfecho.

(Continuação)		
Domínio	Embasamento para o julgamento	Julgamento do autor da revisão
Viés de atrito		
Dados incompletos sobre o desfecho. As avaliações devem ser feitas para cada desfecho principal ou classe de desfechos	Descrever se os dados relacionados a cada desfecho principal estão completos, incluindo perdas e exclusões da análise. Informe se as perdas e exclusões foram relatadas; se, presentes, os números em cada grupo de intervenção comparados com o total de participantes aleatorizados; as razões para as perdas ou exclusões e qualquer reinclusão de participante na análise realizada pelos autores da revisão.	Viés de atrito devido a quantidade de dados incompletos sobre o desfecho; à natureza e manejo dos mesmos.
Viés de relato		
Relato seletivo	Indicar se a possibilidade de relato seletivo de desfechos foi descrita pelos autores da revisão e o que foi verificado.	Viés de relato devido à descrição seletiva de desfechos.
Outro viés		
Outras fontes de vieses	Relatar qualquer preocupação sobre viés que não tenha sido abordado nos domínios desta ferramenta. Respostas devem ser fornecidas para cada questão pré-especificadas no protocolo da revisão.	Viés devido a problemas não especificados em outro local desta tabela.

Com base nos critérios apresentados acima os estudos incluídos na revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013) foram analisados identificando-se a existência de vieses classificando-os segundo o grau de risco. Esta etapa foi realizada por dois avaliadores independentes e as discordâncias foram resolvidas por consenso com a participação de um terceiro avaliador.

Com base em metodologia citada por KREDO et al. (2014), os resultados da análise de risco de vieses são apresentados de modo esquematizado em um quadro-resumo que

informa domínios de avaliação de risco de vieses em ensaios clínicos aleatorizados e suas respectivas classificações em risco baixo, alto ou incerto.

Após a detecção e classificação dos vieses, realizou-se uma reflexão sobre o papel do monitoramento identificando-se as ações que poderiam colaborar na minimização ou possível eliminação dos vieses.

Tendo como referência a experiência profissional da autora e o GCP, buscou-se identificar nos estudos analisados os vieses e propor ações de monitoramento para diminuí-los ou evitá-los.

Buscou-se um contato com os autores de todos os estudos para obter informações a respeito de sete itens sendo alguns *dummy* (Anexo 5): existência e tipo de monitoramento; porcentagem da amostra que era monitorada; frequência das visitas de monitoria; forma de coleta de dados e existência e origem do patrocínio.

Também foi pesquisado o site da Organização Mundial da Saúde (OMS) - *International Clinical Trials Registry Platform* para investigar a utilização de monitoramento pelos ensaios clínicos, uma vez que este site tem como missão garantir que uma visão completa da pesquisa esteja disponível para os profissionais da área de saúde, contribuindo para a transparência e aumentando a validade e valor da evidência científica. Entretanto, sob a nossa avaliação o site não tem o propósito de apresentar informações de acompanhamento e sim de informar a respeito de características gerais; países envolvidos; critérios de inclusão e exclusão; objeto de estudo; desfechos e fonte de financiamento.

#### 7.4 A PESQUISADORA

No trabalho como monitora de pesquisa clínica me fundamento em documentos gerais utilizados como referência para a qualidade na condução de estudos clínicos, tais como o GCP

e o Documento das Américas, e também em documentos específicos como os POPs preparados pela empresa onde trabalho (Medpace) ou pelo próprio patrocinador do estudo para a realização de uma determinada atividade, como por exemplo, o processo para o retorno da medicação usada, dos centros de pesquisa, para o patrocinador.

Há sete anos trabalho como monitora de pesquisa clínica de estudos multicêntricos internacionais nas diversas áreas terapêuticas tais como cardiologia, oncologia e doenças raras. Durante este período tenho participado do processo de seleção de centros de pesquisa; realizado visitas presenciais para qualificação, iniciação, monitoria e encerramento do estudo nos centros de pesquisa; atuado como facilitador na negociação do orçamento do estudo de acordo com o interesse do centro e do patrocinador; revisado os documentos-fonte para verificar se os dados coletados dos pacientes correspondem aos que foram relatados ao patrocinador; garantido as condições de armazenamento do produto investigacional e contabilizado a medicação usada e a que ainda encontra-se disponível no centro; elaborado relatórios de cada visita constando todos os achados, incluindo desvios de protocolo e ações corretivas; facilitado o treinamento de novos monitores na empresa; auxiliado os investigadores e suas equipes na resolução de problemas na condução da pesquisa, entre outras atividades.

Ao identificar um problema, dependendo da gravidade do mesmo ou da frequência de ocorrência, o monitor da pesquisa pode resolvê-lo diretamente com o centro de pesquisa ou escalá-lo ao gerente do estudo ou até mesmo ao diretor do programa. Por exemplo, se um investigador não submete os relatórios de segurança ao CEP dentro de um prazo razoável por repetidas vezes, este assunto pode ser escalado a um superior. Já a pendência de um relato de desvio de protocolo ao CEP, relacionado a uma visita do estudo realizada fora da janela prevista pelo protocolo, poderia ser resolvida pelo monitor diretamente com o centro. Em

todos os estudos existe uma equipe envolvida para garantir que as metas do estudo sejam cumpridas conforme o previsto.

O patrocinador do estudo é uma pessoa física ou jurídica que apóia financeiramente a pesquisa. O monitor de pesquisa tem acesso ao patrocinador para discussões sobre o andamento e a condução do estudo. Entretanto, o monitor tem a visão de quem busca preservar a qualidade final da pesquisa, independente de interesses financeiros, sendo imparcial ao verificar a condução do estudo no centro. Em outras palavras, o monitor não se preocupa com o resultado final do estudo, mas sim com a coleta e relato das informações, se os procedimentos estão sendo feitos de acordo com o protocolo que foi aprovado pelas agências regulatórias aplicáveis, com a detecção de possíveis desvios de protocolo e se as ações corretivas para tais desvios estão sendo feitas, entre outros.

## 7.5 ÉTICA EM PESQUISA E AUSÊNCIA DE CONFLITO DE INTERESSE

A pesquisa não foi submetida ao CEP uma vez que não utilizou dados de seres humanos. A autora declara ausência de conflitos de interesse na condução deste estudo.

## 7.6 FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado com recursos próprios da autora e o gasto foi de aproximadamente R\$ 600,00 para cobrir custos com impressões dos exemplares para os exames de qualificação e defesa da dissertação e fotocópias de artigos.

## 8 RESULTADOS

Os resultados da avaliação de risco de vieses em ensaios clínicos aleatorizados de 18 artigos originais principais referentes a 18 ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013), são resumidos segundo a classificação em risco baixo, alto ou incerto segundo apresentado na Figura 1.

ACAPS (FURBERG et al., 1994)	+	?	+	+	+	+	?
MEGA (NAKAMURA et al., 2006)	+	+	-	+	+	+	?
AFCAPS/TexCAPS (DOWNS et al., 1998)	?	?	+	+	+	+	?
ASPEN (KNOPP et al., 2006)	?	?	?	+	+	+	?
BONE (BONE et al., 2007)	+	+	+	+	+	+	?
CAIUS (MERCURI et al., 1996)	+	+	+	?	+	+	?
CARDS (COLHOUN et al., 2004)	+	+	+	+	+	+	?
CELL (LINDHOLM et al., 1996)	+	?	+	+	+	+	?
CERDIA (BEISHUIZEN et al., 2004)	+	?	?	+	-	+	?
DEROSA (DEROSA et al., 2003)	+	+	?	?	+	+	?
HYRIM (SIGMUND et al., 2004)	?	?	+	+	?	+	?
JUPITER (RIDKER et al., 2008)	+	+	+	+	?	+	?
KAPS (SALONEN et al., 1995)	?	?	+	?	-	+	?
METEOR (CROUSE et al., 2007)	+	+	+	+	+	+	?
MRC/BHF (HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, 2007)	+	+	+	+	+	+	?
PHYLLIS (ZANCHETTI et al., 2004)	+	?	+	+	?	+	?
PREVEND IT (ASSELBERGS et al., 2004)	+	?	+	+	+	+	?
WOSCOPS (THE WEST OF SCOTLAND CORONARY PREVENTION STUDY GROUP, 1997)	+	?	+	+	+	+	?

**Legenda:**  
 (+) Baixo risco de viés  
 (-) Alto risco de viés  
 (?) Risco incerto de viés

Outras fontes de vieses  
 Relatório seletivo  
 Dados incompletos sobre o desfecho  
 Cegamento de participantes  
 Cegamento de alocação  
 Ocultação de avaliação  
 Geração de sequência aleatória

Figura 1- Avaliação de risco de vieses dos estudos incluídos na revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013).

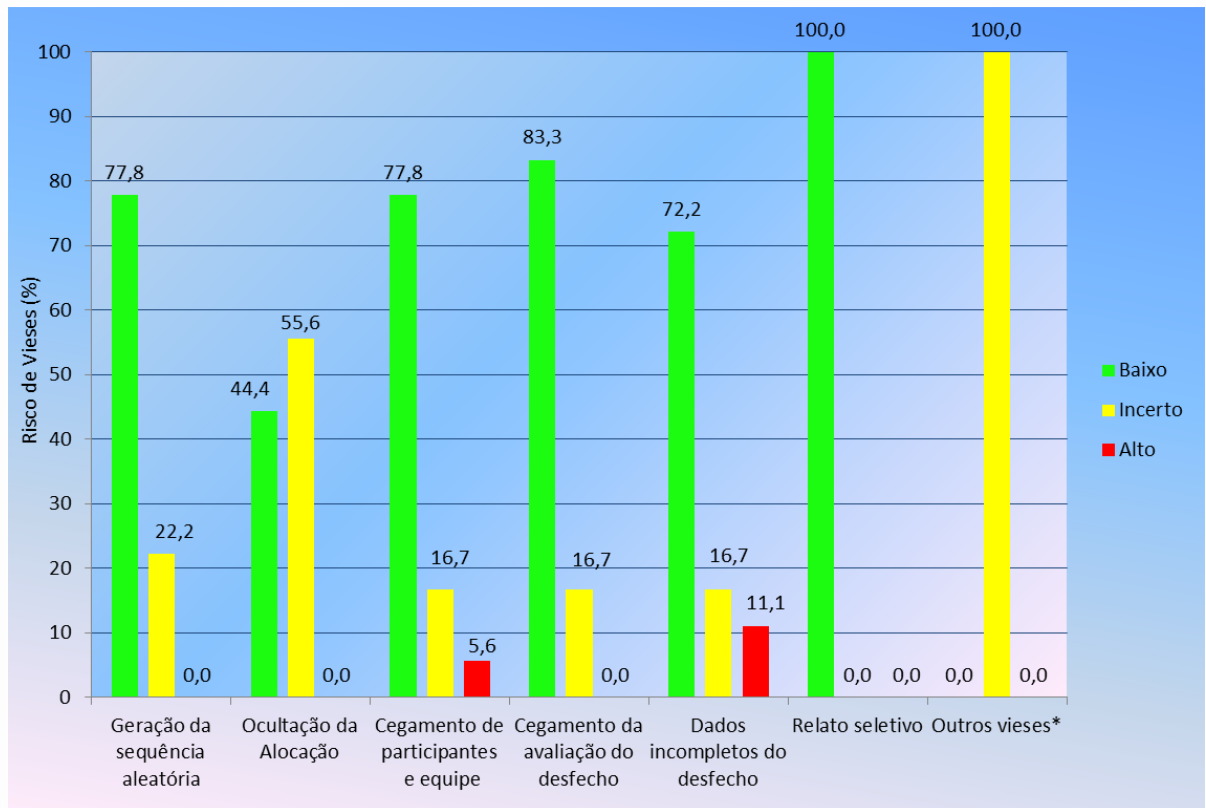
Se forem considerados os 18 artigos e os sete tipos de vieses analisados pela ferramenta da Colaboração Cochrane, havia 126 possibilidades de classificação de risco. Deste total, 65,1% das caselas indicaram baixo risco; 32,5% foram referentes a risco incerto e o restante (2,4%), a alto risco de viés.

Tabela 1: Distribuição de vieses segundo grau de risco em estudos incluídos na revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013)

ID do estudo	Classificação do risco de vieses							
	Baixo		Incerto		Alto		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ACAPS	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0
MEGA	5	71,4	1	14,3	1	14,3	7	100,0
AFCAPS/TextCAPS	4	57,1	3	42,9	0	0,0	7	100,0
ASPEN	3	42,9	4	57,1	0	0,0	7	100,0
BONE	6	85,7	1	14,3	0	0,0	7	100,0
CAIUS	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0
CARDS	6	85,7	1	14,3	0	0,0	7	100,0
CELL	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0
CERDIA	3	42,9	3	42,9	1	14,3	7	100,0
DEROSA	4	57,1	3	42,9	0	0,0	7	100,0
HYRIM	3	42,9	4	57,1	0	0,0	7	100,0
JUPITER	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0
KAPS	2	28,6	4	57,1	1	14,3	7	100,0
METEOR	6	85,7	1	14,3	0	0,0	7	100,0
MRC/BHF	6	85,7	1	14,3	0	0,0	7	100,0
PHYLLIS	4	57,1	3	42,9	0	0,0	7	100,0
PREVEND IT	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0
WOSCOPS	5	71,4	2	28,6	0	0,0	7	100,0

Considerando o critério para possibilidade de ocorrência de cada um dos sete tipos de viés, a tabela 1 auxilia na compreensão da distribuição de frequência do grau de risco de viés para cada estudo. Assim, os estudos BONE, CARDS, METEOR e MRC/BHF apresentam a maior porcentagem (85,7%) de baixo risco de ocorrência de vieses, indicando possivelmente boa qualidade metodológica. Em contrapartida, em 4 estudos esta porcentagem foi menor que 50% (estudos ASPEN, CERDIA, HYRIM e KAPS), indicando menor qualidade metodológica.

O grau incerto para ocorrência de vieses permite questionar a qualidade metodológica, uma vez que não existe a descrição de um procedimento esperado. Nota-se que os estudos ASPEN, HYRIM e KAPS apresentam porcentagens maiores que 50% para a classificação incerta, reforçando o questionamento sobre a execução dos estudos que podem ter gerado desvios de protocolo.



Fonte: TAYLOR et al., 2013.

\*Por falta de informação sobre conflito de interesse, presença ou não de monitoramento e falhas na condução do estudo.

Gráfico 1 - Distribuição dos 18 estudos segundo tipo e classificação do risco de vieses

O Gráfico 1 apresenta a distribuição da classificação do risco de viés para cada tipo de viés. O baixo risco de ocorrência indica boa qualidade na execução daquele procedimento. Observa-se que 100% dos estudos apresentaram baixo risco de viés por relato seletivo. Para geração de sequência aleatória, 14 estudos foram classificados como baixo risco para a ocorrência deste viés uma vez que foi descrita a utilização de sistema computadorizado, a participação de um centro de análise independente ou sistema interativo por resposta de voz. Ainda para este viés, 4 estudos apresentaram risco incerto durante o processo de alocação dos pacientes ao tratamento, uma vez que os procedimentos utilizados não foram descritos.

Em relação ao risco para ocultação da alocação, 10 estudos apresentaram risco incerto sendo que destes, 4 (AFCAPS/TexCAPS, ASPEN, HYRIM, KAPS) também apresentaram



risco incerto para o viés anterior. Apenas 8 estudos foram classificados como baixo risco, uma vez que descreveram em detalhes suficientes o procedimento: aleatorização feita por blocos; estratificada por centro; descrição de que investigadores, farmacêuticos, administradores e pacientes não sabiam do código de aleatorização durante todo o estudo ou que o mesmo era conhecido apenas pelo estatístico responsável pela análise dos dados.

Para o risco de viés de cegamento de participantes e da equipe do estudo, apenas o estudo MEGA foi classificado como alto risco considerando que era *open label* (aberto). Três estudos apresentaram risco incerto e 14 foram classificados como baixo risco, pois apresentavam o comprimido placebo idêntico ao ativo.

Sobre o cegamento da avaliação do desfecho, 15 estudos foram considerados de baixo risco para a ocorrência deste viés uma vez que os desfechos foram avaliados por comitês independentes e cegos. Os estudos CAIUS, DEROSA e KAPS foram avaliados como risco incerto para este tipo de viés uma vez que não explicitaram como o procedimento foi realizado.

A existência do fluxograma de acompanhamento do participante, extremamente recomendado pelo CONSORT, foi de utilidade na identificação de perdas durante a condução dos estudos (CONSORT, 2010). Observou-se taxas de perdas entre 0% a 33% e adoção de análises estatísticas ajustadas por meio da estratégia de ITT (treze estudos adotaram ITT). Ressalta-se que nem todos os estudos apresentaram o fluxograma, dificultando o entendimento a respeito das perdas e das estratégias de análise (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos estudos segundo número de participantes e informações sobre perdas e estratégia de análise considerando tais ocorrências

ID do estudo	Número de participantes (n)	Número aproximado de perdas	Perdas aproximadas (em %)	Descrição da estratégia para considerar as perdas
ACAPS	Lovastatina placebo + varfarina placebo: n = 230 Lovastatina ativa + varfarina placebo: n = 231 Lovastatina placebo + varfarina ativa: n = 229 Lovastatina ativa + varfarina ativa: n = 229 Total de participantes: n = 919	Lovastatina placebo + varfarina placebo = 0 Lovastatina ativa + varfarina placebo = 0 Lovastatina placebo + varfarina ativa = 0 Lovastatina ativa + varfarina ativa = 0 Total de perdas: 0	Lovastatina placebo + varfarina placebo = 0% Lovastatina ativa + varfarina placebo = 0% Lovastatina placebo + varfarina ativa = 0% Lovastatina ativa + varfarina ativa = 0% Total de perdas: 0%	Análise por intenção de tratamento
MEGA	Dieta: n = 3966 Dieta + pravastatina: n = 3866 Total de participantes: n = 7832	Dieta = 471 Dieta + pravastatina = 522 Total de perdas = 993	Dieta = 12% Dieta + pravastatina = 14% Total de perdas = 13%	Análise por intenção de tratamento
AFCAPS TextCAPS	Placebo: n = 3301 Lovastatina: n = 3304 Total de participantes: n = 6605	Placebo = 969 Lovastatina = 1220 Total de perdas = 2189	Placebo = 29% Lovastatina = 37% Total de perdas = 33%	Análise por intenção de tratamento
ASPEN	Placebo: n = 1199 Atorvastatina: n = 1211 Total de participantes: n = 2410	Placebo = 283 Atorvastatina = 263 Total de perdas = 546	Placebo = 24% Atorvastatina = 22% Total de perdas = 23%	Análise por intenção de tratamento
BONE	Placebo: n = 119 Atorvastatina 10mg: n = 118 Atorvastatina 20mg: n = 121 Atorvastatina 40mg: n = 124 Atorvastatina 80mg: n = 122 Total de participantes: n = 604	Placebo = 33 Atorvastatina 10mg = 36 Atorvastatina 20mg = 30 Atorvastatina 40mg = 32 Atorvastatina 80mg = 36 Total de perdas = 167	Placebo = 28% Atorvastatina 10mg = 31% Atorvastatina 20mg = 25% Atorvastatina 40mg = 26% Atorvastatina 80mg = 30% Total de perdas = 28%	Análise por intenção de tratamento
CAIUS	Placebo: n = 154 Pravastatina: n = 151 Total de participantes: n = 305	Placebo = 21 Pravastatina = 21 Total de perdas = 42	Placebo = 14% Pravastatina = 14% Total de perdas = 14%	Análise por intenção de tratamento
CARDS	Placebo: n = 1410 Atorvastatina: n = 1428 Total de participantes: n = 2838	Placebo = 16 Atorvastatina = 8 Total de perdas = 24	Placebo = 14% Atorvastatina = 1% Total de perdas = 1%	Análise por intenção de tratamento
CELL	Aconselhamento intenso + pravastatina: n = 111 Aconselhamento intenso + placebo: n = 117 Aconselhamento intenso: n = 111 Aconselhamento usual + pravastatina: n = 117 Aconselhamento usual + placebo: n = 110 Aconselhamento usual: n = 115 Total de participantes: n = 681	Aconselhamento intenso (todos) = 33 Aconselhamento Usual (todos) = 22 Total de perdas = 55	Aconselhamento intenso (todos) = 10% Aconselhamento Usual (todos) = 6% Total de perdas = 8%	Análise por intenção de tratamento.
CERDIA	Placebo: n = 125 Estatina: n = 125 Total de participantes: n = 250	Placebo = 46 Estatina = 22 Total de perdas = 68	Placebo = 37% Estatina = 18% Total de perdas = 27%	Não usou análise por intenção de tratamento
DEROSA	Placebo: n = 23 Orlistate: n = 27 Fluvastatina: n = 24 Orlistate + Fluvastatina: n = 25 Total de participantes: n = 99	Placebo = 0 Orlistate = 3 Fluvastatina = 0 Orlistate + Fluvastatina = 1 Total de perdas = 4	Placebo = 0% Orlistate = 11% Fluvastatina = 0% Orlistate + Fluvastatina = 4% Total de perdas = 4%	Não usou análise por intenção de tratamento
HYRIM	Placebo: n = 143 Fluvastatina: n = 142 Placebo + Aconselhamento: n = 142 Fluvastatina + Aconselhamento: n = 141 Total de Participantes: 568	Placebo: não relatado Fluvastatina: não relatado Placebo + Aconselhamento: não relatado Fluvastatina + Aconselhamento: não relatado Total de perdas: 568	Ausência de informação	Não descreveu se houve ou não perdas.
JUPITER	Placebo: n = 8901 Rosuvastatina: n = 8901 Total de participantes: 17802	Placebo: não relatado Rosuvastatina: não relatado Total de perdas: não relatado	Ausência de informação	Não descreveu se houve ou não perdas.
KAPS	Placebo: n = 223 Pravastatina: n = 224 Total de participantes: n = 447	Placebo = 23* Pravastatina = 16 Total de perdas = 39	Placebo = 10% Pravastatina = 7% Total de perdas = 9%	Não usou análise por intenção de tratar
METEOR	Placebo: n = 282 Rosuvastatina: n = 702 Total de participantes: n = 984	Placebo = 73 Rosuvastatina = 170 Total de perdas = 243	Placebo = 26% Rosuvastatina = 24% Total de perdas = 25%	Análise por intenção de tratamento
MRC/BHF	Placebo: n = 10268 Sinvastatina: n = 10268 Total de participantes: n = 20536	Placebo = 1711 Sinvastatina = 1711 Total de perdas = 3422	Placebo = 17% Sinvastatina = 17% Total de perdas = 17%	Análise por intenção de tratamento
PHYLLIS	Hidroclorotiazida + Placebo: n = 127 Fosinopril + Placebo: n = 127 Hidroclorotiazida + Pravastatina: n = 126 Fosinopril + Pravastatina: n = 128 Total de participantes: n = 508	Fosinopril + Placebo = não relatado Hidroclorotiazida + Pravastatina = não relatado Fosinopril + Pravastatina = não relatado Total de perdas = não relatado	Ausência de informação	Usou análise por intenção de tratamento, mas não descreveu perdas.
PREVEND IT	Placebo Fosinopril: n = 433 Fosinopril: n = 431 Placebo Pravastatina: n = 431 Pravastatina: n = 433 Total de pacientes: n = 1728	Placebo Fosinopril = 110 Fosinopril = 130 Placebo Pravastatina = 117 Pravastatina = 68 Total de perdas = 425	Placebo Fosinopril = 25% Fosinopril = 30% Placebo Pravastatina = 27% Pravastatina = 16% Total de perdas = 25%	Análise por intenção de tratamento
WOSCOPS	Placebo: n = não relatado Pravastatina: n = não relatado Total de participantes: n = 6595	Placebo = não relatado Rosuvastatina = não relatado Total de perdas = não relatado	Ausência de informação	Usou análise por intenção de tratamento, mas não descreveu perdas.

(\*) número relativo a descontinuação do tratamento

Em relação ao viés de atrito, 13 estudos foram avaliados como baixo risco uma vez que a análise foi feita por intenção de tratamento e foram relatadas poucas perdas (máximo de 13%). Os estudos CERDIA e KAPS apresentaram alto risco para dados incompletos sobre o desfecho devido a quantidade de perdas (27%) e considerando que a análise não foi feita por intenção de tratamento, respectivamente. Os demais estudos foram classificados como risco incerto (16,7%).

Observou-se que o estudo AFCAPS/TexCAPS indicou que uma empresa que organiza pesquisas foi contratada pelo patrocinador para manejo administrativo e clínico e também dos dados. Porém, não foram descritos maiores detalhes sobre o monitoramento. Neste estudo, observou-se risco incerto para a geração de sequencia aleatória, ocultação da alocação e outros vieses. Os demais potenciais vieses foram classificados como baixo risco.

De treze autores dos artigos originais da revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013) que foram contactados por meio eletrônico para obtenção de maiores informações a respeito do monitoramento do estudo, obteve-se resposta de quatro autores. Para o estudo HYRIM (ANDERSSEN et al., 2005) foi informado que: 50-80% dos documentos-fonte foram monitorados presencialmente com frequência variável (em alguns períodos todos os dias em outros a cada três a seis meses); os dados foram obtidos em ficha clínica eletrônica e também em papel; o estudo foi patrocinado por uma indústria farmacêutica e pelo *Norwegian Research Council, Norwegian School of Sports Sciences*. Os autores do estudo MRC/BHF (HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, 2007) informaram que houve monitoramento presencial, sendo que menos de 50% dos documentos-fonte foram verificados no centro. As visitas de monitoria aconteceram a cada seis meses e os dados foram transcritos para fichas clínicas em papel. O autor ainda informou que o estudo foi patrocinado por indústrias farmacêuticas (*Merck e Roche Vitamins*), por uma agência governamental (MRC) e filantrópica (*British Heart Foundation*). Para o estudo MEGA (NAKAMURA et al.,

2006) foi informado presença de monitoramento presencial e 100% de verificação dos documentos-fonte com frequência mensal e a cada seis meses; foi preenchida ficha clínica em papel e o patrocínio ocorreu por meio de indústria farmacêutica e agência governamental. O autor do estudo PHYLLIS (ZANCHETTI et al., 2004) também confirmou que o mesmo foi monitorado de forma presencial e remota, sendo que foram verificados 50-80% dos documentos-fonte. As visitas de monitoria ocorreram a cada seis meses, os dados foram coletados em fichas clínicas eletrônicas e em papel e uma indústria farmacêutica apoiou financeiramente o estudo.

Os autores dos artigos ACAPS, CAIUS, KAPS, WOSCOP e CELL não foram contactados, uma vez que se tratam de artigos mais antigos e não foi possível localizar o correio eletrônico do investigador principal ou de sua equipe.

A busca de informações a respeito de monitoramento de ensaios clínicos de interesse deste trabalho registrados no site da OMS – *International Clinical Trials Registry Platform* não foi concluída com sucesso, uma vez que tais informações não estavam disponíveis.

As seguintes condições foram consideradas como risco para outros vieses: patrocínio por uma ou mais indústrias farmacêuticas; ausência de explicação como foi feito o monitoramento da dieta ou como foi verificada a aderência ao tratamento; troca do produto ativo durante o estudo. Assim, para outros vieses, todos os estudos foram classificados como risco incerto.

## 9 DISCUSSÃO

Este trabalho metodológico se propôs fornecer elementos para reflexão a respeito de vieses em estudos epidemiológicos em especial, ensaios clínicos. Para tanto buscou-se avaliar a qualidade de ensaios clínicos aleatorizados incluídos na revisão sistemática de TAYLOR et al. (2013), escolhida *ad hoc*, e que abordou o uso de estatinas na prevenção primária de doença cardiovascular. Para tanto, foi realizada a análise do risco de vieses dos artigos originais utilizando-se ferramenta de avaliação descrita no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenção), versão 5.1.0.

### 9.1 REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE SELEÇÃO

Em relação a ocorrência do viés de seleção, que inclui a geração da sequência aleatória e a ocultação da alocação, independente do método utilizado para a alocação do tratamento a cada paciente, desde o mais simples como o uso de envelopes pardos até o mais sofisticado como o sistema de resposta interativo por voz (IVRS) ou pela *web* (IWRS), todos os métodos estão sujeitos a vieses durante a aleatorização na prática. Isto significa dizer que mesmo os artigos que descreveram um método adequado para a geração da sequência aleatória podem ter vieses de seleção. Por exemplo, o estudo pode oferecer um IVRS para a designação do tratamento aos pacientes participantes. No dia da visita do estudo prevista para a realização deste procedimento, a equipe do centro de pesquisa acessa o sistema e obtém o número do *kit* de tratamento. Entretanto, a enfermeira responsável, ao invés de usar o *kit* de medicação designado pelo sistema, utiliza um outro *kit* escolhido por ela. Neste caso, este desvio de

protocolo somente poderia ser detectado durante uma monitoria no centro, pois o monitor conseguiria verificar que o número do *kit* que foi alocado pelo sistema não corresponderia ao que de fato foi utilizado naquela data. Em uma outra situação, apesar do estudo disponibilizar um IVRS, por algum descuido a equipe do centro de pesquisa poderia se esquecer de acessar o sistema para obter o número do *kit* de medicação a ser administrado naquele paciente. Neste caso, o monitor de pesquisa, sabendo antecipadamente da data da visita do paciente e notando que o sistema não foi acessado pelo centro de pesquisa, poderia entrar em contato com a equipe responsável para lembrá-los que o sistema deve ser acessado, evitando-se assim um possível desvio de protocolo e viés de seleção, conforme mencionado na literatura por ALTMAN e BLAND (1991).

Os dados analisados indicam baixo grau de viés de geração de sequência aleatória uma vez que 77,8% dos estudos apresentaram tal classificação. Entretanto, para a ocultação da alocação, chama a atenção o alto percentual (55,6%) de estudos com risco incerto para este viés. Considerando que a maioria dos estudos descreveu o método para aleatorização adequadamente, pode ter ficado subentendido que a alocação já estaria ocultada não sendo necessário descrever tal fato. Porém, também é possível que o critério para decisão do risco pela autora deste trabalho tenha sido rigoroso sendo que só foi aceito como ocultação da alocação, os casos de descrição explícita pelos pesquisadores dos artigos originais. Para tal julgamento, na ausência do sugerido pela Cochrane: “descrever o método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes suficientes para determinar se as alocações das intervenções poderiam ter sido previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes”, optou-se por classificar o risco como incerto (HIGGINS e GREEN, 2011; REVMAN, 2012).

## 9.2 REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE DESEMPENHO

Apesar de todo o cuidado para manter a ocultação do tratamento que foi alocado ao paciente, utilizando comprimidos de tamanho e coloração idênticos, ainda assim existe um risco do viés de desempenho ocorrer na prática. Em um estudo duplo-cego, em que a medicação precisa ser preparada por farmacêuticos não-cegos, um descuido como deixar a confirmação do tratamento emitida pelo sistema na impressora que é acessada por qualquer pessoa do centro de pesquisa, comprometeria o caráter cego do estudo.

Outras situações como a quebra do código cego do paciente por meio da abertura do envelope que contém o tratamento que foi designado àquele paciente ou a falta de cuidado na obliteração da linha de infusão durante a administração de um medicamento endovenoso, permitindo a distinção entre o soro (placebo) e a medicação do estudo, também possibilitariam um viés de desempenho. Nestas situações, o monitoramento poderia ter atuado de forma preventiva, por meio do fornecimento de treinamento adequado da equipe antes do início do estudo, ou se ainda houver ocorrência após este treinamento inicial, poderia ser feito um retreinamento ou mesmo a adoção de outras medidas como o acompanhamento presencial de uma visita do estudo para evitar a repetição dos mesmos desvios de protocolo. Segundo ALTMAN (1991) e NOSEWORTHY et al. (1994), o conhecimento do tratamento alocado poderia influenciar no cuidado ou nos procedimentos realizados em cada paciente.

Observou-se que a maioria dos estudos (77,8%) foram avaliados como baixo risco para a ocorrência do viés de desempenho e que apenas um estudo (5,6%) foi classificado como alto risco. Isto se justifica pelo fato do estudo MEGA (NAKAMURA et al., 2006) ser aberto e, portanto, não usar nenhum método para cegamento tanto dos participantes quanto dos investigadores. Entretanto, para os demais domínios, foi observado um risco incerto e cinco riscos baixos para os demais tipos de viés avaliados. O autor deste estudo foi um dos

quatro investigadores que responderam ao questionário enviado pela autora informando que houve monitoramento presencial e 100% de verificação dos documentos-fonte. Tal informação indica que houve um acompanhamento para garantir que todos os procedimentos previstos fossem executados em ambos os grupos de tratamento de forma uniforme para evitar este tipo de viés. Neste caso, a qualidade do estudo parece ter sido boa.

### 9.3 REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE DETECÇÃO

Em relação ao possível viés de detecção, conforme verificou-se nos resultados, na maioria dos estudos foi utilizado um comitê independente e cego para a avaliação dos desfechos aplicáveis conforme sugerido por NOSEWORTHY et al. (1994). Em algumas situações, os documentos podem não ser enviados ao comitê dentro do prazo esperado ou quando são enviados, podem conter informações confidenciais do paciente. O monitoramento contribui para garantir que todos os documentos esperados sejam enviados adequadamente e dentro do prazo esperado para os responsáveis por estas avaliações, o que inclui o envio de exames, evoluções médicas, formulários específicos, entre outros. Os dados pessoais do paciente devem ser obliterados para preservar sua confidencialidade, sendo que a identificação do paciente no estudo é a que deve ser utilizada, constando as iniciais do paciente e o número de aleatorização.

Quinze estudos (83,3%) foram classificados como baixo risco e nenhum estudo foi classificado como alto risco para a ocorrência deste tipo de viés. Dentre os estudos avaliados como risco incerto (16,7%), o estudo KAPS (SALONEN et al., 1995), apesar de não descrever se foram usadas medidas para cegar os avaliadores dos desfechos, menciona que um conselho consultivo atuou como um comitê de segurança e que dois monitores independentes garantiram que o estudo foi conduzido de acordo com o GCP. Pela descrição



anterior, o estudo foi classificado como risco incerto, mas existem chances dos desfechos terem sido avaliados por um comitê independente e cego uma vez que o GCP preconiza que devem haver mecanismos para garantir a qualidade de todos os aspectos do estudo, o que incluiria a avaliação adequada destes desfechos (GCP, 1996). Os estudos DEROSA (DEROSA et al., 2003) e CAIUS (MERCURI et al., 1996) que também foram avaliados como risco incerto para este tipo de viés mencionaram que o estudo foi conduzido de acordo com o GCP. Entretanto, ressalta-se que uma boa descrição da avaliação de desfechos nos artigos evitaria a classificação incerta ou a necessidade de assumir pressupostos.

#### 9.4 REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE ATRITO

Em relação ao viés de atrito, na maioria dos estudos a análise foi feita por intenção de tratamento e foram relatadas poucas perdas. De acordo com GILLINGS e KOCH (1991), a idéia da intenção de tratamento é que a exclusão da análise estatística de alguns pacientes que foram aleatorizados, seja por uma violação de critério de inclusão ou por uma perda de seguimento, poderia resultar em viés por favorecer um dos grupos de tratamento. Em contrapartida, LEWIS e MACHIN (1993) consideram que a exclusão de certas violações de protocolo pode ser importante. Por exemplo, se uma medicação comprovadamente efetiva para pacientes com doença moderada fosse utilizada em novo estudo para verificar o efeito da medicação em pacientes com doença grave, se ocorresse a inclusão de pacientes com doença moderada, a não exclusão destes poderia causar um viés favorecendo o grupo que recebeu a medicação.

É comum o monitor auxiliar o patrocinador no processo de identificar centros que foram detectadas poucas ou nenhuma perda de seguimento em estudos prévios e discutir quais técnicas foram utilizadas para a retenção de pacientes para minimizar ou evitar futuras perdas.

Antes do início do recrutamento de pacientes, também é uma atividade do monitor reforçar com a equipe do centro a importância de avaliarem cuidadosamente o paciente para certificarem-se que o mesmo atende cada um dos critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão.

Outras razões para a exclusão de pacientes da análise poderiam ser a alocação do tratamento incorreto ao paciente; uso de medicações concomitantes proibidas pelo protocolo; não cumprimento das visitas previstas pelo estudo; coleta de dados incompleta devido a procedimentos que não foram realizados nas visitas; muitas visitas realizadas fora da janela prevista pelo protocolo, entre outros. Em alguns itens como a não realização de alguns procedimentos ou a realização de visitas fora da janela, o monitor pode atuar ativamente junto ao centro de pesquisa no sentido de retreiná-los quanto aos procedimentos esperados e também para lembrá-los de feriados, por exemplo, que podem coincidir com um dia programado de visita e impactar no envio de amostras biológicas. Desta forma, o centro poderia antecipar ou atrasar um pouco a visita (dentro da janela permitida) para que o laboratório pudesse estar preparado para receber tais amostras.

No estudo KAPS (SALONEN et al., 1995), como a análise não foi feita por intenção de tratamento, a exclusão da análise de aproximadamente de 23 participantes (aproximadamente 5%) pode ter favorecido um dos grupos de tratamento. Já no estudo CERDIA (BEISHUIZEN et al., 2004), como a cerivastatina foi retirada do mercado devido à relatos graves de morbi-mortalidade, o produto investigacional foi substituído pela sinvastatina. Esta alteração fez com que o estudo tivesse mais perdas do que originalmente previsto no planejamento da amostra. Entretanto, os autores colocaram este fato como uma limitação do estudo e informaram que as características basais não foram diferentes entre as perdas e os 182 pacientes que completaram o estudo.

## 9.5 REFLEXÃO SOBRE O VIÉS DE RELATO

Sobre a possibilidade de viés de relato de desfechos, todos os estudos analisados apresentaram baixo risco, uma vez que os desfechos propostos foram relatados em todas as publicações. Entretanto, de acordo com DWAN et al. (2008) o relato seletivo tem sido encontrado em muitas publicações. Ao comparar as publicações com os protocolos de 82 estudos, CHAN et al. (2004) verificaram que em 62% o desfecho primário foi omitido ou alterado. Dentre as principais discrepâncias, verificou-se alteração de desfecho primário para secundário ou para não especificado; descrição de um novo desfecho na publicação que não havia sido incluído no protocolo; alteração de desfecho secundário para primário.

Na tentativa de evitar este tipo de viés, os revisores da publicação poderiam contatar os autores do estudo quando estes dados dos desfechos estivessem discrepantes ou faltantes (WILLIAMSON e GAMBLE, 2004).

## 9.6 REFLEXÃO SOBRE OUTROS VIESES

As seguintes condições foram consideradas como risco incerto para outros vieses: ausência de explicação sobre como foi feito o monitoramento da dieta ou como foi verificada a aderência ao tratamento; troca do produto ativo durante o estudo; patrocínio por uma ou mais indústrias farmacêuticas.

### 9.6.1 Monitoramento da Dieta e Aderência ao Tratamento

Em relação ao monitoramento da dieta, é possível acompanhar a evolução do paciente por meio de questionários. Neste caso, o paciente deve ser orientado pela equipe do centro em como efetuar o preenchimento do questionário que será verificado pelo monitor para garantir que todas as informações foram preenchidas ou detectar informações faltantes para posterior complementação.

Para verificar a adesão ao tratamento, o monitor geralmente contabiliza as medicações que foram usadas e verifica as que ainda estão disponíveis para uso nos centros de pesquisa participantes do estudo. Se houver alguma discrepância ou baixa aderência ao tratamento, estes achados devem ser discutidos com a equipe do centro de pesquisa, com o gerente ou com o monitor médico do estudo para que as devidas providências e ações corretivas sejam implementadas.

A respeito da forma de monitoramento, seria importante constar nas publicações a descrição de como o mesmo foi realizado para permitir a comparação entre os tipos (presencial versus remoto), porcentagem de verificação de documentos-fonte, frequência, etc. e o impacto na avaliação de qualidade do estudo, principalmente na sua condução.

### 9.6.2 Troca do Produto Investigacional Durante o Estudo

No estudo CERDIA, os pacientes foram aleatorizados para receber cerivastatina (Bayer) ou placebo diariamente por um período de dois anos. Entretanto, durante a condução do estudo, a cerivastatina foi retirada do mercado devido a relatos graves sobre morbidade e mortalidade possivelmente relacionados à medicação. Após discussão com consultores

independentes, foi decidido que o estudo deveria continuar e a cerivastatina foi substituída pela sinvastatina (Merck). Isto foi exposto como uma limitação do trabalho, porém os autores acreditam que após alguns ajustes para corrigir esta alteração os resultados permaneceram inalterados (BEISHUIZEN et al., 2004). Neste caso, o monitoramento dos estudos em andamento com a cerivastatina, se presente, pode ter contribuído para que os dados sobre morbi-mortalidade fossem detectados e posteriormente divulgados, garantindo a segurança dos pacientes que estavam recebendo esta medicação.

### 9.6.3 Financiamento de Pesquisas

Segundo THOMPSON (1993), “um conflito de interesse é um conjunto de condições no qual o julgamento profissional em relação ao interesse primário (como o bem estar do paciente ou a validade da pesquisa) tende a ser indevidamente influenciado por um interesse secundário (como o ganho financeiro)”.

BEKELMAN et al. (2003) realizaram uma revisão sistemática de 37 estudos para avaliar a frequência das relações financeiras entre indústrias, investigadores e instituições acadêmicas; o impacto destas relações e como estas são manejadas. Observaram que 11 estudos concluíram que estudos financiados pela indústria tendiam a favorecer o patrocinador nos seus resultados e conclusões.

Em uma análise sobre ensaios clínicos aleatorizados envolvendo mieloma múltiplo, DJULBEGOVIC et al. (2000) observaram que a maioria dos estudos patrocinados foram controlados por placebo em relação aos estudos não patrocinados por indústrias (60% versus 21%;  $p < 0,001$ ). Isto não significa dizer que o uso do placebo não seja justificado no desenho de ensaios clínicos aleatorizados, mas cabe um alerta para que os estudos não sejam aprovados pelas instâncias regulatórias aplicáveis sem atentar-se para o princípio de incerteza.

De acordo com MCGAURAN et al. (2010), um dos principais motivos para a não publicação de estudos com resultados negativos parece ser a não submissão dos manuscritos e não a sua rejeição pelas revistas médicas. Um estudo de coorte prospectivo do *Journal of the American Medical Association* (JAMA) indicou que de 745 manuscritos que foram submetidos de Fevereiro de 1996 a Agosto de 1999, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação à publicação de estudos com resultados positivos e negativos (OLSON et al., 2002). Pesquisas com autores para obter informações sobre os motivos para a não publicação, revelaram que resultados negativos, falta de interesse, tempo e outros recursos estavam entre os principais motivos (KRZYZANOWSKA et al., 2003; TIMMER et al., 2002).

Uma outra revisão sistemática comparando a qualidade metodológica e as conclusões das revisões da Cochrane com outras meta-análises patrocinadas por indústrias revelou que estas últimas foram avaliadas como de qualidade inferior por serem menos transparentes e por apresentarem conclusões favoráveis para a droga experimental mais uniformes, sem expor limitações metodológicas ou custos relacionados (JORGENSEN et al., 2006).

ANTES e OXMAN (2001) também chama a atenção ao conflito de interesses que existe além dos princípios da Colaboração Cochrane, tais como construir o entusiasmo, evitar a duplicação de esforços, minimizar vieses, manter a atualização das evidências, prezar pela relevância, promover acesso, garantir qualidade. Por exemplo, grupos de revisores podem reduzir o padrão de qualidade e aceitar avaliar um número maior de revisões se o patrocínio for proporcional ao número de revisões que são produzidas. Em uma outra situação, os revisores também podem demorar mais tempo para responder à críticas ou atualizar revisões caso não exista patrocínio externo para mantê-las. Manter o entusiasmo e evitar potenciais vieses que podem surgir destes conflitos de interesses é extremamente importante para manter as condições necessárias para os padrões de qualidade (OXMAN, 2001).

A categoria “outros tipos de vieses” poderia ser mais detalhada na ferramenta para avaliação de risco de viés em ensaios clínicos aleatorizados descrita no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* uma vez que a informação agregada por ser comum a todos os estudos não é de muita utilidade podendo tal item até ser considerado obsoleto. Neste caso, sugere-se que quando estiverem presentes outros vieses, os mesmos sejam detalhados.

Considerando que atualmente grande parte dos ensaios clínicos são financiados por indústrias farmacêuticas, sugere-se a inclusão do domínio denominado conflito de interesse que, segundo sugestão do Professor Doutor Moacyr Roberto Cucê Nobre durante a avaliação deste trabalho, propôs julgamento de baixo risco quando declarada a independência dos autores no planejamento, coleta, análise e divulgação da pesquisa, mesmo que financiado por parte interessada nos resultados da pesquisa; alto risco quando houver falta de independência em pelo menos um dos itens anteriormente citados e risco indeterminado quando existir falta de informações para concluir pela independência dos autores ou ausência de informação sobre a fonte de financiamento.

## 10 CONCLUSÕES

Existem muitos instrumentos disponíveis para a avaliação da qualidade de estudos que foram aprimorados ao longo dos anos. Entretanto, nenhum deles menciona o monitoramento como um item a ser verificado na avaliação de qualidade do estudo, principalmente no que se refere a sua condução.

No presente trabalho, pudemos verificar que mesmo um ensaio clínico bem desenhado, relatado e avaliado como baixo risco para a ocorrência de vieses também está sujeito a ocorrência destes durante a sua condução. Por meio da reflexão sobre o papel do monitoramento em relação a cada um dos vieses avaliados, conclui-se que este recurso contribui para evitar ou minimizar estes erros sistemáticos, garantindo que o estudo seja realizado conforme o que foi inicialmente proposto.



## REFERÊNCIAS

Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991.

Altman DG, Bland JM. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ*. 1991;302:1481-82.

Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-related hypertensives. *Atherosclerosis*. 2005;178:387-97.

Antes G, Oxman AD. The cochrane collaboration in the 20th century. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. Londres: BMJ Books; 2001.p. 450.

Atallah AN, Castro AA. *Fundamentos da pesquisa clínica*. São Paulo: Lemos editorial, 1998.

Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110:2809-16.

Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:401-6.

Beishuizen ED, Van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, Van der Vijver JC, et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2887-92.

Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA*. 2003;289:454-65.

Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(12):4671-77.

Cantekin EI, McGuire TW, Griffith TL. Antimicrobial therapy for otitis media with effusion ('secretory' otitis media). *JAMA*. 1991;266:3309-17.

Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291(20):2457-65.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.

Crouse JR 3<sup>rd</sup>, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344-53.

Davies LG. Observer variation in reports on electrocardiograms. *Br Heart J*. 1958; 20:153-61.

Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(4):1107-22.

Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev*. 1992;14(1):154-76.

Djulbegovic B, Laceyvic M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *The Lancet*. 2000;356:635-38.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22.

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:377-84.

Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *Plos One*. 2008;3(8):e3081.

Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. Londres: BMJ Books; 2001.

Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. Fundamentals of clinical trials. [S.l.]: PSG Publishing Company, Inc; 1985.

Furberg CD, Adams HP Jr, Appelgate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*. 1994;90(4):1679-87.

GCP - Guideline for Good Clinical Practice. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>.

Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Info. J*. 1991;25:411-24.

Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Capítulo 1: Introdução. In: Higgins JPT, Green S (editores), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*

of Interventions Versão 5.1.0 [atualizado em Março 2011; acesso em 23 fevereiro 2014]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Epidemiologia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2005.

Heart Protection Study Collaborative Group. Randomised trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45:645-54.

Herson, J, Wittes, J. The use of interim analysis for sample size adjustment. *Drug Info. J*. 1993;27:753-60.

Higgins JPT, Green S (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versão 5.1.0* [atualizado em Março de 2011, acessado em 28 fev 2014]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD et al. The cochrane collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomized controlled trials. *BMJ*. 1999;319:670-74.

Hutton JL, Williamson PR. Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *Applied Statistics*. 2000;49:359-70.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;1-5.

Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001a;323:42-6.

Juni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of randomized controlled trials, In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2. ed. London: BMJ; 2001b. p.89.

Keirse MJ. Amniotomy or oxytocin for induction of labor. Re-analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67:731-35.

Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for the coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85.

Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.

Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA*. 2003;290(4):495-501.

Lewis JA, Machin D. Intention to treat – who should use ITT? *Br J Cancer*. 1993;68:647-50.

Lindholm LH, Ekbom T, Isacson A, Schersten B, et al. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological and nonpharmacological strategies: the main results of the CELL Study. *Journal of Internal Medicine*. 1996;240:13-22.

Mandel EH, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children. *New England Journal of Medicine*. 1987;316:432-37.

May GS, Demets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E. The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulation*. 1981;64:669-73.

McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010;11:37.

Mercuri M, Bond G, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio S, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the carotid atherosclerosis italian ultrasound study. *American Journal of Medicine*. 1996;101:627-34.

Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. 13 jun 2013; Seção 1:59.

Moher D, Jadad AR, Tugwell I'. Assessing the quality of randomized controlled trials: current issues and future directions. *Int J Tech Asses Health Care* (In press), 1995a.

Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell I', Walsh S: Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clin Trials*: 16:62-73, 1995b.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896-900.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010;63:e1-e37.

Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155-63.

Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. The impact of blinding on the results of a randomized, place-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*. 1994;44:16-20.

Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagin A, Hogan JW, et al. Publication bias in editorial decision making. *JAMA*. 2002;287(21):2825-28.

Oxman AD. The Cochrane collaboration in the 21<sup>st</sup> century: ten challenges and one reason why they must be met. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. Londres: BMJ Books; 2001.p. 460-463.

Oxman AD, Guyatt GH. Guideline for reading literature reviews. *CMAJ*. 1988;138:697-3.

Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013

Piantadosi S. *Clinical trials: a methodologic perspective*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc.; 1995.

Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. [S.l.]: John Wiley & Sons, Inc.; 1987.

Rennie D. The Cantekin affair. *JAMA*. 1991;266:3333-37.

Review Manager (RevMan) [Programa de Computador]. Versão 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2012 [acesso em 28 fev 2014]. Disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman/download>.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195-207.

Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little Brown; 1986.

Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. *N Engl J Med*. 1979;301:1410-12.

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*. 1996;312:71-2.

Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J-S, et al. Kuopio atherosclerosis prevention study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995;92:1758-64.

Sigmund A, Hjelstuen AK, Hjermmann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis*. 2004;178:387-97.

Sterne, JAC, Smith GD. Sifting the evidence- what's wrong with significance tests? *BMJ*. 2001;322:226- 31.

Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. United States of America: Jones and Bartlett Publishers, Inc.; 2007.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey SG et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.

The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their associations with outcome in the west of Scotland coronary prevention study. *American Journal of Cardiology*. 1997;79:756-62.

Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(8):573-76.

Timmer A, Hilsden RJ, Cole J, Hailey D, Sutherland LR. Publication bias in gastroenterological research: a retrospective cohort study based on abstracts submitted to a scientific meeting. *BMC Med Res Methodol*. 2002 abr 26;2:7.

Willet WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*. 1985;122(1):51-65.

Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2005;24:1547-61.

Zanchetti A, Crepaldi G, Bind M, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of anti-hypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS- a randomised double blind trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807-12.

**ANEXOS**

## Anexo 1- Escala de Jadad - JADAD et al. (1996)

Jadad Scale		
Item	Maximum Points	Description
Randomization	2	1 point if randomization is mentioned 1 additional point if the method of randomization is appropriate Deduct 1 point if the method of randomization is inappropriate
Blinding	2	1 point if blinding is mentioned 1 additional point if the method of blinding is appropriate Deduct 1 point if the method of blinding is inappropriate
Withdrawals	1	1 point if the number and the reasons for withdrawal in each group are stated



## Anexo 2 – Checklist for Measuring Study Quality – DOWNS e BLACK (1998).

### Appendix

#### Checklist for measuring study quality

##### Reporting

1. *Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?*

yes	1
no	0

2. *Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?*

If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.

yes	1
no	0

3. *Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?*

In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.

yes	1
no	0

4. *Are the interventions of interest clearly described?*

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

yes	1
no	0

5. *Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?*

A list of principal confounders is provided.

yes	2
partially	1
no	0

6. *Are the main findings of the study clearly described?*

Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).

yes	1
no	0

7. *Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?*

In non normally distributed data the inter-quartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0

8. *Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?*

This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).

yes	1
no	0

9. *Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?*

This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.

yes	1
no	0

10. *Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than  $<0.05$ ) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?*

yes	1
no	0

##### External validity

All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalised to the population from which the study subjects were derived.

11. *Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?*

The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant

population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

12. *Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?*

The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.

yes	1
no	0
unable to determine	0

13. *Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?*

For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.

yes	1
no	0
unable to determine	0

#### *Internal validity - bias*

14. *Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?*

For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

15. *Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?*

yes	1
no	0
unable to determine	0

16. *If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?*

Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

17. *In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?*

Where follow-up was the same for all study patients the answer should yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

18. *Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?*

The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example non-parametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

19. *Was compliance with the intervention/s reliable?*

Where there was non compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

20. *Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?*

For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*Internal validity - confounding (selection bias)*

21. *Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?*

For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.

yes	1
no	0
unable to determine	0

22. *Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?*

For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

23. *Were study subjects randomised to intervention groups?*

Studies which state that subjects were randomised should be answered yes except where method of randomisation would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.

yes	1
no	0
unable to determine	0

24. *Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?*

All non-randomised studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

25. *Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?*

This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomised studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

26. *Were losses of patients to follow-up taken into account?*

If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*Power*

27. *Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?*

Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.

	Size of smallest intervention group	
A	$<n_1$	0
B	$n_1-n_2$	1
C	$n_3-n_4$	2
D	$n_5-n_6$	3
E	$n_7-n_8$	4
F	$n_8+$	5

Anexo 3 – The Cochrane Collaboration’s Tool for Assessing Risk of Bias – HIGGINS e GREEN (2011).

Domain	Support for judgement	Review authors’ judgement
Selection bias.		
<b>Random sequence generation.</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
<b>Allocation concealment.</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias.		
<b>Blinding of participants and personnel</b> Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias.		
<b>Blinding of outcome assessment</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias.		
<b>Incomplete outcome data</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
Reporting bias.		
<b>Selective reporting.</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias.		
<b>Other sources of bias.</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.  If particular questions/entries were pre-specified in the review’s protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.



## Anexo 4 - CONSORT 2010 Checklist of Information to Include when Reporting Randomized Trial – MOHER et al. (2010).

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

## Anexo 5– Quality of Reporting of Meta-Analysis – MOHER et al. (1999).

Heading	Subheading	Descriptor	Reported? (Y/N)	Page number
<b>Title</b>		Identify the report as a meta-analysis [or systematic review] of RCTs <sup>26</sup>		
<b>Abstract</b>		Use a structured format <sup>27</sup>		
		<b>Describe</b>		
	Objectives	The clinical question explicitly		
	Data sources	The databases (ie, list) and other information sources		
	Review methods	The selection criteria (ie, population, intervention, outcome, and study design); methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication		
	Results	Characteristics of the RCTs included and excluded; qualitative and quantitative findings (ie, point estimates and confidence intervals); and subgroup analyses		
	Conclusion	The main results		
		<b>Describe</b>		
<b>Introduction</b>		The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention, and rationale for review		
<b>Methods</b>	Searching	The information sources, in detail <sup>28</sup> (eg, databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, <sup>29</sup> language of publication <sup>30,31</sup> )		
	Selection	The inclusion and exclusion criteria (defining population, intervention, principal outcomes, and study design) <sup>32</sup>		
	Validity assessment	The criteria and process used (eg, masked conditions, quality assessment, and their findings <sup>33-36</sup> )		
	Data abstraction	The process or processes used (eg, completed independently, in duplicate) <sup>35,36</sup>		
	Study characteristics	The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, &c, <sup>37</sup> and how clinical heterogeneity was assessed		
	Quantitative data synthesis	The principal measures of effect (eg, relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; <sup>38</sup> a rationale for any a-priori sensitivity and subgroup analyses; and any assessment of publication bias <sup>39</sup>		
<b>Results</b>	Trial flow	Provide a meta-analysis profile summarising trial flow (see figure)		
	Study characteristics	Present descriptive data for each trial (eg, age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)		
	Quantitative data synthesis	Report agreement on the selection and validity assessment; present simple summary results (for each treatment group in each trial, for each primary outcome); present data needed to calculate effect sizes and confidence intervals in intention-to-treat analyses (eg 2×2 tables of counts, means and SDs, proportions)		
<b>Discussion</b>		Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process (eg, publication bias); and suggest a future research agenda		

## Anexo 6 – Resumo da Abordagem do GRADE – BALSHEM et al. (2011)

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High 	Risk of Bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕)
Observational studies	Low 	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient	Moderate (three plus: ⊕⊕⊕○)
		Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect	Low (two plus: ⊕⊕○○)
		Imprecision -1 Serious -2 Very serious	+1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Very low (one plus: ⊕○○○)
		Publication bias -1 Likely -2 Very likely		

Anexo 7- Modelo do Correio Eletrônico Enviado aos Autores dos Artigos Originais Incluídos na Revisão Sistemática de TAYLOR et al. (2013) com Perguntas sobre o Monitoramento do Estudo

Dear Dr. XX,

My name is Tatiana Miyaoka and I'm a postgraduation student at University of Sao Paulo, a very recognized Institution in Brazil. The project that I'm developing will evaluate the quality of published articles included in the systematic review of Taylor et al (2013) based on methodology and data collection aspects.

The article entitled "XXXXXXXXXX" was considered of high quality and has also been selected to be analyzed in my project. Therefore, it would be greatly appreciated if you could answer to the following questions:

1. Was the study monitored? ( ) Yes ( ) No
2. If yes to question 1: ( ) presential ( ) remote
3. Percentage of data source verified on-site: ( ) 100% ( ) 50-80% ( ) less than 50%
4. Frequency of monitoring visits: ( ) once a month ( ) once every 2 months ( ) once every 6 months ( ) once a year ( ) Other. Specify:\_\_\_\_\_
5. How data was collected: ( ) electronic capture system ( ) paper clinical research forms ( ) Other. Specify:\_\_\_\_\_
6. Was the study sponsored: ( ) Yes ( ) No
7. If yes to question 6: ( ) Pharmaceutical Industry ( ) Government Agency ( ) Other. Specify:\_\_\_\_\_

Thank you.

Kind Regards,

Tatiana Midori Miyaoka.



## CURRÍCULO LATTES DO ORIENTADOR



### Denise Pimentel Bergamaschi

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1022840087129916>  
Última atualização do currículo em 16/06/2015

Possui graduação em Estatística pela Universidade Estadual de Campinas (1977), mestrado em Medical Statistics - University of London (1984) e doutorado em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública Usp (1999). Atualmente é professor doutor da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Estudos de Validade e Confiabilidade, atuando principalmente nos seguintes temas: aids, escolares de 7 a 10 anos, cta, neospora caninum e metanálise. **(Texto informado pelo autor)**

### Identificação

<b>Nome</b>	Denise Pimentel Bergamaschi
<b>Nome em citações bibliográficas</b>	BERGAMASCHI, D. P.;BERGAMASCHI, D. P.;BERGAMASCHI, DENISE PIMENTAL;BERGAMASCHI, DENISE PIMENTEL

### Endereço

<b>Endereço Profissional</b>	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617744 Fax: (11) 30822920 URL da Homepage: <a href="http://www.fsp.usp.br/~denisepb">http://www.fsp.usp.br/~denisepb</a>
------------------------------	--

### Formação acadêmica/titulação

<b>1993 - 1999</b>	Doutorado em Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública Usp, FSP/USP, Brasil. Título: Correlação Intraclasse de Pearson para Pares Repetidos - Comparação entre dois Estimadores, Ano de obtenção: 1999. Orientador:  José Maria Pacheco de Souza. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Palavras-chave: correlação intraclasse; erro quadrático médio; simulação Monte-Carlo; correlação para pares repetidos. Grande área: Ciências da Saúde
<b>1982 - 1984</b>	Mestrado em Medical Statistics. University of London, UL, Inglaterra. Título: A study of prediction of non-accidental injury (N.A.I.),Ano de Obtenção: 1985. Orientador: Robert Carpenter. Bolsista do(a): Conselho Britânico, CB, Inglaterra. Palavras-chave: violência na infância; morte não acidental. Grande área: Ciências da Saúde Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas.
<b>1978 - 1978</b>	Especialização em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
<b>1974 - 1977</b>	Graduação em Estatística. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.
<b>1970 - 1972</b>	Ensino Médio (2º grau). Instituto de Educação Manoel Bento da Cruz Araçatuba, INSTMBC, Brasil.

## CURRÍCULO LATTES DO AUTOR



### Tatiana Midori Miyaoka

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3137251551424430>  
Última atualização do currículo em 18/10/2012

Possui graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho (2005). Tem experiência na área de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, com ênfase em Uroginecologia e Fisioterapia Cardiorrespiratória. Concluiu a Residência em Fisioterapia Cardiovascular Funcional no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e o curso de Formação de Profissional em Pesquisa Clínica em 2008. Atualmente é monitora de pesquisa clínica. (Texto informado pelo autor)

### Identificação

**Nome** Tatiana Midori Miyaoka  
**Nome em citações bibliográficas** MIYAOKA, Tatiana Midori;MIYAOKA, TATIANA MIDORI

### Endereço

### Formação acadêmica/titulação

**2002 - 2005** Graduação em Fisioterapia.  
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.  
Título: Morfologia, Metabolismo e características contráteis das fibras do músculo pubococcígeo de ratas..  
Orientador: Edna Maria do Carmo Araújo.

### Formação Complementar

**2008 - 2008** Formação Profissional em Pesquisa Clínica. (Carga horária: 160h).  
Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria.

**2006 - 2008** Residência em Fisioterapia Cardiovascular Funciona. (Carga horária: 3960h).  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, IDPC, Brasil.

**2003 - 2003** Fisioterapia. (Carga horária: 200h).  
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

**2000 - 2001** Inglês. (Carga horária: 168h).  
Pentagon Language Learning.

### Atuação Profissional

Medpace do Brasil Pesquisa Clínica LTDA, MEDPACE, Brasil.

#### Vínculo institucional

**2011 - Atual** Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Monitora de Pesquisa Clínica,  
Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.