

CLÁUDIO INÁCIO COUTO

TESE DE DOUTORADO

**Análise da evidência de estudos clínicos controlados e
randomizados em nefrologia: uma revisão sistemática
de artigos indexados na biblioteca Cochrane**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título
de Doutor em Ciências da Saúde

São Paulo

2013

CLÁUDIO INÁCIO COUTO

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

DISCIPLINA DE NEFROLOGIA

UNIFESP

Análise da evidência de estudos clínicos controlados e randomizados em nefrologia: uma revisão sistemática de artigos indexados na biblioteca Cochrane

ORIENTADOR: Prof. Dr. Aluizio Barbosa de Carvalho

Professor-Afiliado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Coordenador do Setor de Doenças Ósseas do Hospital do Rim e Hipertensão
Fundação Oswaldo Ramos - Disciplina de Nefrologia da EPM-UNIFESP

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Mark Elkins

Senior Research Fellow at Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Clinical Senior Lecturer - Sydney Medical School, University of Sydney, Australia

Co-Director - Centre for Evidence-Based Physiotherapy, George Institute of Global Health - Scientific Editor - Journal of Physiotherapy



Serviço Público Federal
Universidade Federal de São Paulo
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa



ATA DA REUNIÃO DA COMISSÃO JULGADORA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

Aos treze dias do mês de novembro do ano dois mil e treze, reuniu-se no Anfiteatro do Hospital do Rim e Hipertensão (Nefrologia) às 9:00 horas, a Comissão Julgadora para a DEFESA DE TESE DE DOUTORADO, solicitada por CLÁUDIO INÁCIO COUTO, aluno(a) do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA (NEFROLOGIA), que apresentou tese sob o Título: ANÁLISE DA EVIDÊNCIA DE ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS EM NEFROLOGIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INDEXADOS NA BIBLIOTECA COCHRANE.

A referida Comissão esteve constituída pelos Professores Doutores:

Profa. Dra. ADRIANA CLAUDIA LUNARDI - Fisioterapeuta - Departamento de Fisioterapia, Fonouadiologia e Terapia Ocupacional - Universidade de São Paulo;

Prof. Dr. ALUIZIO BARBOSA DE CARVALHO - Professor Afiliado - Disciplina de Nefrologia - Universidade Federal de São Paulo;

Prof. Dr. FELLYPE DE CARVALHO BARRETO - Professor - Departamento de Medicina - Universidade Nove de Julho;

Prof. Dr. RICARDO DE CASTRO CINTRA SESSO - Professor Associado - Departamento de Medicina - Universidade Federal de São Paulo;

Profa. Dra. VANDA JORGETTI - Professora - Departamento de Clínica Médica - Universidade de São Paulo;

O(a) Presidente Prof. Dr. ALUIZIO BARBOSA DE CARVALHO, inicia a sessão dando a palavra ao(a) candidato(a), que dispõe de trinta minutos no máximo, para expor sua tese. A seguir dá a palavra aos Professores para a arguição. Cada examinador(a) dispõe de trinta minutos, no máximo, para arguição, bem como o(a) candidato(a) para as respostas. Tendo o(a) candidato(a) respondido todas as arguições em tempo hábil os membros da Banca Examinadora, emitiram seus Pareceres:

Prof. Drs.:

ADRIANA CLAUDIA LUNARDI, aprovado

ALUIZIO BARBOSA DE CARVALHO, Aprovado

FELLYPE DE CARVALHO BARRETO, aprovado

RICARDO DE CASTRO CINTRA SESSO, APROVADO

VANDA JORGETTI, Aprovado

Em face dos referidos pareceres, a Comissão Julgadora considera o(a) Sr(a) CLÁUDIO INÁCIO COUTO habilitado(a) a receber o título de DOUTOR EM CIÊNCIAS pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. E por estarem de acordo, assinam a presente ata. São Paulo, quarta-feira, 13 de novembro de 2013.



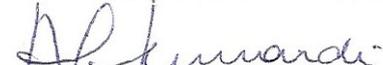
Prof. Dr. ALUIZIO BARBOSA DE CARVALHO



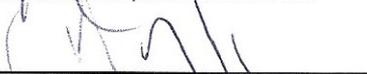
Prof. Dr. FELLYPE DE CARVALHO BARRETO



Prof. Dr. RICARDO DE CASTRO CINTRA SESSO



Profa. Dra. ADRIANA CLAUDIA LUNARDI



Profa. Dra. VANDA JORGETTI

Sugestões e Observações

Ficha Catalográfica

Couto, Cláudio Inácio

Análise da evidência de estudos clínicos controlados e randomizados em nefrologia: uma revisão sistemática de artigos indexados na biblioteca Cochrane/ Cláudio Inácio Couto – São Paulo 2013, 69f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. Programa de Pós-graduação em Nefrologia.

Título em Inglês: Analysis of evidence from clinical studies randomized and controlled in nephrology: a systematic review of articles indexed in the Cochrane Library

1- Nefrologia Baseada em Evidencia; 2- Qualidade dos artigos; 3- PEDro

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DISCIPLINA DE NEFROLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina:

Prof. Dr. Alvaro Nagib Attalah

Chefe da Disciplina de Nefrologia:

Profa Dra Gianna Mastroianni Kirsztajn

Coordenadora do Programa de pós-graduação em Nefrologia:

Profa. Dra. Mirian Aparecida Boim

Este projeto foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de
Pessoal de Nível Superior (CAPES)

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”

Marthin Luther King

DEDICATÓRIA

Dedico os meus anos de estudo e seus frutos a sete pessoas muito importantes na minha vida.

À minha amada filha Gabriela, meu presente enviado por Deus. Minha fonte infinita de amor, alegria, esperança e superação.

À minha querida mãe, por ser o modelo de extraordinária força e de indescritível amor.

Ao meu pai, que por ter tido uma vida muito dura, nunca acreditou em ver um filho chegar até aqui. Você fez e conquistou muito com pouco estudo. Fico imaginando o quanto você teria feito e conquistado se tivesse a oportunidade que eu tive.

Aos meus irmãos, Magda, Fabio, Márcia e Kariny, amigos e companheiros desde a infância, com quem tenho um laço de amor indestrutível.

AGRADECIMENTO

Durante o tempo do curso de doutorado, desde os preparativos para a prova de seleção até a data da defesa da tese, muitas pessoas passaram pela minha vida e contribuíram, direta ou indiretamente, para a sua realização.

Eu diria que boa parte das minhas decisões nos últimos anos foram guiadas pelo curso de doutorado. E, embora tenha abandonado algumas importantes atividades para me dedicar aos estudos, posso dizer que tudo isso valeu muito a pena, pois consegui realizar meu sonho.

Eu gostaria, primeiramente, de agradecer a Deus por me proporcionar tamanha oportunidade. A ciência é vista por muitos, como instrumento que nos afasta da fé. Quanto mais estudo, mais eu descredito na religião, mas cada vez mais, eu vejo nos detalhes da vida e de tudo, a presença de uma divindade superior. Acredito que o conhecimento nos liberta e nos aproxima de Deus.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aluizio Barbosa de Carvalho, pela forma como encaminhou esta pesquisa, pelas suas valiosas contribuições e pelo apoio fundamental para a conclusão deste trabalho. Em especial, por me receber em sua família como um verdadeiro amigo.

Ao meu co-orientador, Dr. Mark Elkins, pelo respeito a minha pessoa e pelo total empenho em chegar ao final do estudo dentro do prazo estabelecido.

A minha filha Gabriela Couto, por suportar e entender a minha ausência no tempo em que morei na Austrália, para desenvolver este estudo.

A minha irmã Magda Couto, por estar sempre presente e disposta a ajudar, mesmo a distância.

Meus irmãos Fabio pelas palavras de apoio e estímulo.

Minha Irmãs Marcia e Kariny pela paz que vocês duas me passaram quando nos falamos por Skype.

Ao meu grande amigo Hercílio Pessoa, pelas palavras e suporte nos momentos difíceis e alegres. Você se tornou um irmão para mim.

A minha ex-esposa e amiga Sirlei Regina, por me estimular e me apoiar no caminho da pós-graduação. Por me ajudar a suportar a distância da nossa filha e por leva-la para Austrália, para passar as férias comigo.

A minha amada avó, Dolores Maria Marabilha Serrano Couto (in memoriam), que embora não esteja mais comigo neste plano, sei que esta muito orgulha.

Aos meus amigos da Pós-graduação, Felype, Marcos, Lillian, Gloria e Ana Lucia pelo tempo que passamos juntos aprendendo, reclamando e batendo um bom papo pelos corredores dos diversos prédios do complexo UNIFESP.

A todos os professores da disciplina de nefrologia que muito me ensinaram nos últimos anos nas reuniões da uremia e nos cursos os quais participei.

Aos secretários da disciplina de nefrologia, Pablo, Priscila, Alexandre e Cida da uremia pela ajuda e suporte de sempre.

A Bióloga Cida Dalboni e Enfermeira Silvia Manfredi por todas palavras de estímulo.

Aos colegas do Royal Prince Alfred Hospital e da University of Sydney, Australia, Mark, Jorge, Wilson, Scott, Jonh e Ruth.

Aos amigos que fiz durante o período que morei na Australia, Rebecca, Cristal, Raquel, Gina Hills, Shaw, Anna, Elizabeth, Darion, Harry, David, Andrea, Gregory e Michael.

SUMÁRIO

Resumo.....	I
Abstract.....	III
Introdução.....	01
Estudos randomizados e controlados (ERCs).....	04
A importância da evidência nos ERCs.....	06
Processo de análise crítica de ERCs.....	11
Nível de evidência	14
Escala de PEDro.....	15
Qualidade de ERCs em Nefrologia.....	16
Figura 1 – Número de ERCs publicados em Nefrologia e em doze especialidades de Medicina Interna de 1966-2010	18
Objetivos.....	21
Materiais e Método.....	23
Figura 2 - Desenho do Estudo.....	25
1 – Randomização.....	26
Figura 3 – Fluxograma de randomização e seleção dos artigos.....	26
2 – Características dos artigos.....	27
3 – Medida da qualidade dos artigos (Escala de Qualidade PEDro)	28
Análise Estatística.....	36
Resultados.....	39

Tabela 1 - Características metodológicas dos ERCs em Nefrologia (n=200).....	40
Tabela 2 - Características básicas dos ERCs em Nefrologia (n= 200).....	41
Gráfico 1 - Número cumulativo de ERCs em Nefrologia registrados na Biblioteca Cochrane até 2010 (n = 1119).....	43
Figura 4 – Escore de qualidade total dos ERCs em Nefrologia por período de tempo (n= 200).....	44
Figura 5 - Porcentagem dos critérios de qualidade individuais dos ERCs em Nefrologia (n = 200).....	45
Gráfico 2 – Comparação do escore de qualidade entre os ERCs em Nefrologia sem ou com financiamento (n = 200).....	46
Gráfico 3 – Comparação do escore de qualidade entre os ERCs em Nefrologia em centro único ou multicêntrico (n = 200).....	47
Figura 6 - Escore de qualidade total de ERCs em Nefrologia por região geográfica (n = 200).....	48
Discussão.....	49
Conclusão.....	59
Artigos Submetidos.....	61

I – Artigo 1 Submetido.....	62
Título: Analysis of the content and quality of randomized trials in nephrology: a systematic review of trials indexed on the Cochrane Library	
II – Artigo 2 Submetido.....	63
Título: Most recently published clinical trials in nephrology are not registered adequately: an analysis of 200 trials	
Referências Bibliográficas	64

Resumo

Título: Análise da evidência de estudos clínicos controlados e randomizados em nefrologia: uma revisão sistemática de artigos indexados na biblioteca Cochrane

Introdução: Evidência de alta qualidade deve ser usada para aperfeiçoar a resposta em curso da comunidade de saúde para a carga global crescente de doença renal. No entanto, na prática, o sucesso da resposta à doença renal pode ser limitado pela quantidade e qualidade da evidência sobre as intervenções para doença renal.

Objetivo: Analisar o número, as características e qualidade dos artigos de estudos clínicos randomizados na doença renal.

Métodos: Todos os artigos de estudos clínicos randomizados na doença renal foram adquiridos no site da Biblioteca Cochrane. Características e qualidade dos artigos foram avaliadas em uma amostra aleatória de artigos de estudos randomizados em nefrologia, utilizando 11 critérios. Foram analisadas as associações entre qualidade e características.

Resultados: Este estudo coorte de 1.119 ensaios clínicos em nefrologia mostrou um crescimento exponencial ao longo do tempo. Em uma amostra aleatória de 200 estudos, 42% relataram ter sido financiado, 25% nomeado

um único resultado primário, 25% relataram um cálculo do tamanho da amostra, e 23% eram multicêntrico. Entre os critérios de qualidade que foram avaliados (21%) tiveram a distribuição cega e (17%) relataram a intenção de tratar. A qualidade dos artigos melhorou ao longo do tempo e foi superior nos estudos financiados e multicêntrico.

Conclusões: Embora muitos aspectos da qualidade dos estudos clínicos estejam melhorando com o tempo, os pesquisadores em doença renal devem se esforçar para usar e comunicar características de delineamentos tais como distribuição cega, análise da intenção-de-tratar, nomear um único desfecho primário e realizar o cálculo amostral.

ABSTRACT

Abstract

Title: Analysis of the content and quality of randomized trials in nephrology: a systematic review of trials indexed on the Cochrane Library

Background: High quality evidence should be used to optimise the healthcare community's ongoing response to the growing global burden of renal disease. However, in practice, the success of the response to renal disease could be limited by the amount and quality of the evidence about interventions for renal disease.

Objective: To analyse the number, characteristics and quality of reports of randomised trials in renal disease.

Design: Survey of trials involving participants with renal disease.

Methods: All reports of randomised trials in renal disease were downloaded from the Cochrane Library. Characteristics and quality of the trial reports were evaluated in a random sample of trial reports using 11 criteria such as blinding and follow-up. Associations between quality and characteristics were analysed.

Results: The cohort of 1,119 renal trials showed exponential growth over time. In a random sample of 200 trials, 42% reported having been funded, 25% nominated a single primary outcome, 25% reported a sample size

calculation, and 23% were multi-centre. The quality criteria that were met least often were concealed allocation (21%) and intention-to-treat analysis (17%). Quality improved over time and was higher in funded, multi-centre trials.

Conclusions: Although many aspects of trial quality and reporting are improving with time, researchers in renal disease should strive to use and report design features such as concealed allocation and intention-to-treat analysis, to nominate a single primary outcome, and to conduct a sample size calculation.

RESUMO

Resumo

Título: Análise da evidência de estudos clínicos controlados e randomizados em nefrologia: uma revisão sistemática de artigos indexados na biblioteca Cochrane

Introdução: Evidência de alta qualidade deve ser usada para aperfeiçoar a resposta em curso da comunidade de saúde para a carga global crescente de doença renal. No entanto, na prática, o sucesso da resposta à doença renal pode ser limitado pela quantidade e qualidade da evidência sobre as intervenções para doença renal.

Objetivo: Analisar o número, as características e qualidade dos artigos de estudos clínicos randomizados na doença renal.

Métodos: Todos os artigos de estudos clínicos randomizados na doença renal foram adquiridos no site da Biblioteca Cochrane. Características e qualidade dos artigos foram avaliadas em uma amostra aleatória de artigos de estudos randomizados em nefrologia, utilizando 11 critérios. Foram analisadas as associações entre qualidade e características.

Resultados: Este estudo coorte de 1.119 ensaios clínicos em nefrologia mostrou um crescimento exponencial ao longo do tempo. Em uma amostra aleatória de 200 estudos, 42% relataram ter sido financiado, 25% nomeado um único resultado primário, 25% relataram um cálculo do tamanho da amostra, e 23% eram multicêntrico. Entre os critérios de qualidade que

foram avaliados (21%) tiveram a distribuição cega e (17%) relataram a intenção de tratar. A qualidade dos artigos melhorou ao longo do tempo e foi superior nos estudos financiados e multicêntrico.

Conclusões: Embora muitos aspectos da qualidade dos estudos clínicos estejam melhorando com o tempo, os pesquisadores em doença renal devem se esforçar para usar e comunicar características de delineamentos tais como distribuição cega, análise da intenção-de-tratar, nomear um único desfecho primário e realizar o cálculo amostral.

ABSTRACT

Abstract

Title: Analysis of the content and quality of randomized trials in nephrology: a systematic review of trials indexed on the Cochrane Library

Background: High quality evidence should be used to optimise the healthcare community's ongoing response to the growing global burden of renal disease. However, in practice, the success of the response to renal disease could be limited by the amount and quality of the evidence about interventions for renal disease.

Objective: To analyse the number, characteristics and quality of reports of randomised trials in renal disease.

Design: Survey of trials involving participants with renal disease.

Methods: All reports of randomised trials in renal disease were downloaded from the Cochrane Library. Characteristics and quality of the trial reports were evaluated in a random sample of trial reports using 11 criteria such as blinding and follow-up. Associations between quality and characteristics were analysed.

Results: The cohort of 1,119 renal trials showed exponential growth over time. In a random sample of 200 trials, 42% reported having been funded, 25% nominated a single primary outcome, 25% reported a sample size calculation, and 23% were multi-centre. The quality criteria that were met least often were concealed allocation (21%) and intention-to-treat analysis

(17%). Quality improved over time and was higher in funded, multi-centre trials.

Conclusions: Although many aspects of trial quality and reporting are improving with time, researchers in renal disease should strive to use and report design features such as concealed allocation and intention-to-treat analysis, to nominate a single primary outcome, and to conduct a sample size calculation.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A prática clínica baseada em evidências têm sido definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na tomada de decisão clínica sobre cuidados de pacientes individuais (SACKETT,1996). Busca reconhecer publicações com melhor rigor científico (estudos bem desenhados e bem conduzidos, com número adequado de pacientes), compilar esses estudos, torná-los acessíveis aos profissionais da saúde, diminuindo, assim, as incertezas clínicas. Através do conhecimento da melhor evidência científica disponível, o profissional pode associar esse conhecimento à sua expertise, sempre levando em conta os valores, crenças e preferências do paciente informado.

A prática baseada em evidências é a melhor forma de orientação para a tomada de uma decisão clínica, tanto na medicina, como em outras disciplinas ligadas à saúde humana (GroupE-BMW, 1992). Ela surgiu no Canadá, na década de 70, criada por um grupo de epidemiologistas, cujo objetivo era o de realizar uma análise crítica, em ambiente hospitalar, de procedimentos publicados na literatura médica (Claridge, 2005). No entanto, foi somente na década de 90 que a prática clínica baseada em evidências foi concretizada. A partir de então, profissionais de diferentes áreas de assistência à saúde, como medicina, odontologia, fisioterapia,

nutrição, além daqueles das áreas de economia e gestão de serviços, tomaram contato com aquela nova forma de abordagem no cuidado à saúde de seus pacientes (Group E-BMW, 1992 e Claridge, 2005).

O objetivo principal da prática clínica baseada em evidências é a busca da melhora dos desfechos clínicos do paciente, associada a uma maior redução de custos. Assim, tal prática, hoje difundida mundialmente, não somente interessa ao paciente, o qual deve sempre participar da escolha da decisão a ser tomada; interessa também aos sistemas de saúde provedores, que buscam o melhor custo/benefício no cuidado à saúde, ou seja, uso mais eficiente dos recursos financeiros disponíveis, somado ao melhor tratamento para o paciente (Molony, 2012).

Os profissionais de saúde, que aplicam a prática clínica baseada em evidências, estão sempre em busca de revisões sistemáticas ou ensaios clínicos robustos para orientarem sua tomada de decisões. Para esses profissionais, uma evidência de alta qualidade informa a recomendação terapêutica, as estratégias para um melhor diagnóstico, o prognóstico e seu impacto na escolha da decisão a ser tomada, os fatores de risco que determinam a probabilidade da doença, as oportunidades para sua prevenção e os desfechos esperados com o tratamento. Sistemas de saúde e agências governamentais dos EUA, tais como *Medicare* e *Medicaid*, utilizam evidências oriundas de estudos randomizados e controlados (ERCs) e de estudos observacionais ou epidemiológicos para comparar a

efetividade de diferentes paradigmas de tratamento ou, até mesmo, para prever o impacto de uma doença na população (Conway, 2010). Segundo David M. Eddy (Eddy, 1990) “a avaliação minuciosa e criteriosa da melhor evidência promoverá decisões terapêuticas que são menos arbitrárias, mais bem informadas, mais individualizadas, transparentes e amplamente aceitáveis”.

Embora a prática baseada em evidências tenha sido inicialmente voltada às decisões terapêuticas dadas por evidências obtidas de ERCs, sua abordagem atual é muito mais ampla e abrange o uso da evidência para o desenvolvimento de diretrizes práticas e algoritmos, para identificar as oportunidades de melhora da saúde pública, para comparar a efetividade de abordagens alternativas a um problema clínico particular e para apoiar políticas públicas de saúde (Molony, 2012).

Estudos randomizados e controlados (ERCs)

Existem 2 tipos de investigação clínica: estudos observacionais e estudos (clínicos) experimentais. Os ERCs são ensaios clínicos nos quais os grupos utilizados no experimento tiveram seus sujeitos escolhidos de forma aleatória (*randomizado*) e sempre compreendem a presença de um grupo controle (*controlado*) ou grupo de comparação (Sibbald, 1998).

Devido ao fato de a exposição à intervenção ser controlada em um estudo clínico, muitos dos vieses, que potencialmente distorcem a

verdade oriunda de estudos observacionais, estão ausentes ou são minimizados em um ERC. Assim, os ERCs são geralmente considerados o padrão-ouro para se avaliar uma intervenção terapêutica. Para que um ERC possa informar de modo fidedigno as escolhas terapêuticas, ele deve ser conduzido por metodologia rigorosa, e responder à pergunta clínica, fornecendo resultados significativos e aplicáveis na prática. Assim, qualquer pergunta na literatura deve começar com a avaliação crítica de estudos individuais, e somente aqueles de alto rigor metodológico devem ser considerados no âmbito da evidência. A avaliação crítica de um ERC fornece ao profissional de saúde, voltado à prática baseada em evidências, as ferramentas necessárias para caracterizar o grau de evidência das melhores terapias (Samuels, 2012).

A história dos ERCs remonta aproximadamente aos anos 600 a.C., quando Daniel de Judá realizou o que é provavelmente o mais antigo ensaio clínico registrado. Ele comparou o efeito da dieta vegetariana na saúde da realeza babilônica, durante um período de 10 dias. O experimento teve deficiências óbvias, para os padrões científicos atuais (viés de distribuição, viés de apuração e confusão por intervenção divina), mas o relatório manteve-se em evidência por mais de dois milênios (Jadad, 1998).

O século 19 experimentou grandes avanços em relação aos ensaios clínicos. Em 1836, um editorial da revista *American Journal of Medical*

Sciences evocava a publicação de um artigo que foi considerado um dos mais importantes trabalhos médicos daquele século, marcando o início de uma nova era da ciência. O artigo, um estudo francês sobre o efeito da sangria no tratamento da pneumonia, reportava a primeira exposição formal de um verdadeiro método de investigação com valor terapêutico (Louis, 1836). Mas o verdadeiro crédito de estudo randomizado foi dado, em 1952, a Sir Austin Bradford Hill, um renomado epidemiologista do Conselho de Pesquisa Médica da London School of Hygiene, que reportou os efeitos da estreptomicina no tratamento da tuberculose pulmonar, sendo seu estudo considerado, o marco de uma nova era na medicina (Daniels, 1952). Desde a realização pioneira de Hill, a metodologia aplicada aos ERCs tem sido cada vez mais aceita e o número de publicações desse tipo tem crescido exponencialmente (Samuels, 2012).

A importância da evidência nos ERCs

Os profissionais de saúde, quando estimulados a procurar a evidência de mais alta qualidade disponível, devem considerar mais do que apenas a qualidade de uma pesquisa individual. Devem sim, considerar se buscaram e obtiveram todas as evidências disponíveis e, se existirem múltiplas fontes de evidências, decidir sobre a qualidade relativa de todas elas, tentando resumir o resultado global dessas fontes

em uma única resposta para sua pergunta clínica. Revisões sistemáticas e diretrizes de prática clínica baseada em evidências têm a intenção de auxiliar os profissionais de saúde nesse sentido, através de rigorosas buscas de todas as evidências disponíveis de alta qualidade que respondam a uma ou mais questões clínicas.

Como dito anteriormente, os ERCs são projetados para fornecer estimativas dos efeitos de intervenções potencialmente terapêuticas. Eles são o foco de interesse das revisões sistemáticas. Portanto, eles são o melhor tipo de estudo disponível para orientar a seleção de intervenções na prática clínica. No entanto, nem todos os ERCs fornecem resultados fidedignos, uma vez que sua validade depende da qualidade metodológica subjacente (Kjaergard, 2001). Do ponto de vista dos pesquisadores, a qualidade de uma pesquisa clínica se reflete em duas características: a medida na qual as fontes potenciais de viés são eliminadas, ao estimar o efeito da intervenção (Moher, 1998), e até que ponto os métodos e resultados das publicações são claros e interpretáveis (Huwiler-Muntener, 2002). Algumas das possíveis fontes de viés em um ERC incluem diferentes características dos grupos no início do estudo, o conhecimento dos grupos alocados pelos investigadores e a falha em medir os resultados de todos os participantes que foram originalmente randomizados. Essas fontes potenciais de viés podem ser eliminadas através da utilização de métodos específicos no desenho do estudo, incluindo a distribuição

oculta, cegamento de todos os envolvidos no estudo, análise da intenção de tratar e maximização do seguimento (Verhagen, 2001). Essas características dos métodos do estudo precisam estar claramente estabelecidas e sem ambiguidade nas pesquisas publicadas, para que os profissionais de saúde sejam capazes de distinguir as evidências de alta e baixa qualidade.

Dada a importância da evidência disponível, é imperativo analisar rigorosamente as características e a qualidade da pesquisa clínica existente sobre intervenções terapêuticas em potencial. Tal análise é de importância para os pesquisadores e fontes de fomento de pesquisa, pois é a ferramenta a guiá-los em áreas nas quais os padrões de pesquisa poderiam ser melhorados. Uma avaliação dessa ordem poderia também orientar os profissionais de saúde sobre quais aspectos dos métodos de investigação deveriam ser considerados, permitindo assim, que eles analisem as publicações científicas relevantes para a sua prática clínica.

Se um estudo é pobremente desenhado, com métodos impróprios e vieses, os resultados não devem ser considerados. Como para qualquer forma de pesquisa clínica, os leitores devem ser cuidadosos ao analisarem a validade de um ERC, antes de colocar em prática seus resultados. Contrariamente a um estudo observacional, tal como um caso-controle ou coorte, em um ERC, a exposição a uma intervenção de interesse é selecionada pelo pesquisador. Muitos vieses encontrados em estudos

observacionais não são frequentes em ERCs. No entanto, como os pesquisadores estão, na verdade, "escolhendo" a intervenção à qual estarão expostos os sujeitos do estudo, novos tipos de vieses podem ocorrer nos ERCs.

A realização de uma análise crítica de um ERC é um exercício de exploração dos métodos do estudo para se avaliar quão bem os pesquisadores evitaram a presença de potenciais armadilhas. Os elementos específicos de um desenho de estudo e sua condução, prioritários nessa avaliação crítica, foram publicados no início da década de 90 (Guyatt, 1993 e 1994) e compõem a essência da Declaração CONSORT (do inglês, *Consolidated Standards of Reporting Trials*). Essa declaração é utilizada no mundo todo com o objetivo de melhorar a qualidade dos ERCs. Nela estão descritas diretrizes baseadas em novas evidências metodológicas e em experiências acumuladas (Schulz, 2010).

São vários os elementos específicos que devem ser considerados em um desenho de estudo, estando os principais descritos resumidamente a seguir:

- Randomização – é a distribuição aleatória dos sujeitos do estudo nos vários grupos de intervenção. A mais simples randomização deve proporcionar ao sujeito a mesma chance de estar em qualquer um dos braços do estudo.

- Cegamento – é o método que assegura que algumas pessoas envolvidas no estudo, como sujeitos, pesquisadores e avaliadores dos desfechos sejam impedidas de conhecerem certas informações que poderiam conduzir a vieses, conscientes ou não, relacionados à intervenção ou desfecho. Em muitos ensaios terapêuticos, particularmente aqueles envolvendo indústrias farmacêuticas, o cegamento é realizado através do uso de placebo que é indistinguível da terapia ativa.
- Distribuição oculta – é a ocultação da informação relativa à distribuição dos sujeitos nos grupos do estudo durante o seguimento. Todos os ERCs devem impedir que os participantes do estudo, pesquisadores e sujeitos, tenham conhecimento dos grupos de estudo antes da randomização. Ao menos, o avaliador dos desfechos deveria sofrer cegamento quanto à distribuição dos sujeitos.
- Perda de seguimento – quando há perda de pacientes durante o seguimento, a avaliação dos efeitos sobre os desfechos torna-se imprecisa. Muitas vezes, mesmo uma pequena perda de seguimento em um estudo, em particular quando essa perda não é equilibrada entre os grupos, pode introduzir um viés no mesmo.

- Cruzamento (*crossover*) – o cruzamento dos sujeitos do estudo, no decorrer do seguimento, para o braço diferente daquele determinado pela randomização, elimina qualquer diferença entre os grupos, tornando a análise dos desfechos mais consistente.
- Intenção-de-tratar (*intention-to-treat*) – independentemente de cruzamento ou perda de seguimento, cada sujeito do estudo deve ser analisado como se tivesse permanecido no grupo para o qual foi randomizado. Isso significa que, se a perda foi no grupo da intervenção testada, na avaliação dos desfechos considera-se o pior resultado, ou seja, que não houve melhora naquele caso. Se a perda foi no grupo não-intervenção, ou na intervenção comparada, considera-se o melhor desfecho, ou seja, que houve melhora no desfecho avaliado. Esse tipo de análise evita uma importante limitação de alguns ERCs, que é a não-aderência a uma determinada intervenção, o que pode tornar difícil a comparação entre grupos de estudo.

Processo de análise crítica de ERCs

A análise crítica de um ERC tem por objetivo avaliar seu grau de evidência, pois é fundamental saber até onde se pode aplicar seus resultados com confiabilidade e segurança. O processo de análise crítica

ou estratégia de pesquisa visa buscar toda a informação, independente de idioma, em bases eletrônicas, nas referências de artigos, em comunicação pessoal com os principais autores e por meio de busca manual. Dois revisores independentes definem a inclusão dos artigos. Nos artigos incluídos, faz-se a extração de dados, (ano, método, participantes, intervenção e desfechos). Depois, seguem-se a avaliação de qualidade dos estudos (sigilo de alocação, mascaramento, seguimento e análise intenção-de-tratar), a análise, a apresentação e a interpretação dos dados. Por último, são apresentadas as conclusões, juntamente com as implicações para a prática e para a pesquisa, podendo ser criticadas e essa crítica incorporada à publicação.

A prática clínica baseada em evidências começa pelo reconhecimento de uma questão clínica ou pela dúvida sobre o procedimento mais adequado para solucionar um determinado problema. A partir de então, é possível formular uma pergunta clínica adequada, pesquisar artigos relevantes, fazer uma avaliação crítica da literatura encontrada e implantar esses achados na prática clínica. Inicialmente, a busca de artigos relevantes deve ser feita em bases de dados disponíveis. As bases de dados utilizam um processo chamado indexação, para catalogar os artigos. Existem várias bases de dados e cada uma delas possui uma lista de periódicos, sendo que alguns deles podem ser encontrados em mais de uma base. As principais bases de dados, por

conterem um número expressivo de referências bibliográficas, muitas vezes da ordem de milhões, são SCiELO (Scientific Eletronic Library Online; www.scielo.org), LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe; lilacs.bvsalud.org), Medline/Pubmed (National Library of Medicine, USA; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811557), PEDro (Physiotherapy Evidence Database; www.pedro.org.au/portuguese/), Portal CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; www.periodicos.capes.gov.br) e a Biblioteca Cochrane, que é uma base de dados composta somente de ERCs ou revisões sistemáticas (www.cochrane.org).

A Colaboração Cochrane, criada no Reino Unido em 1993, é uma organização internacional que tem como objetivos preparar, manter e assegurar o acesso a revisões sistemáticas sobre efeitos de intervenções na área da saúde. É uma organização sem fins lucrativos, independente, da qual fazem parte mais de 31.000 voluntários, em mais de 120 países. O Centro Cochrane do Brasil existe desde 1997, situado na Universidade Federal de São Paulo (www.centrocochranedobrasil.org). A organização leva em consideração revisões sistemáticas de ERCs e prepara a maior coleção de registros desses estudos no mundo, conhecida como CENTRAL, publicada como parte da Biblioteca Cochrane. A Biblioteca virtual Cochrane compreende as bases de revisões sistemáticas de ERCs, de resumos de revisões de efetividade e de artigos sobre metodologia

aplicada às revisões sistemáticas, como manuais, glossários, etc. Em Janeiro de 2011, a organização tornou-se parceira oficial da Organização Mundial de Saúde, obtendo assento na Assembléia Mundial de Saúde, contribuindo desta forma nas suas resoluções. A Colaboração Cochrane acredita que a efetividade no cuidado à saúde só ocorre quando há parcerias entre pesquisadores, provedores, profissionais de saúde e pacientes. Além disso, a Colaboração Cochrane abriga vários grupos responsáveis pelo registro e revisões sistemáticas de ERCs em diversas áreas da medicina (por ex., Cochrane Heart Group, Neuromuscular Group, Renal Group, etc.)

Nível de evidência

Os níveis de evidência para determinado tratamento e prevenção são hierarquizados de acordo com o grau de confiança dos estudos que está relacionado à qualidade metodológica dos mesmos. Assim, a revisão sistemática da literatura é o melhor meio de avaliar o nível de evidência de determinado assunto. Vale ressaltar que, a revisão sistemática pode apresentar resultados conclusivos favoráveis ou desfavoráveis a uma determinada intervenção, ou ainda ser inconclusiva, no caso de não haver estudos de qualidade suficiente para referendar ou refutar qualquer intervenção.

Existem vários métodos de avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos. Dentre eles estão três escalas que atualmente são as mais utilizadas: a Escala de *Jadad*, Escala *CONSORT* (Consolidated Standards of Reporting Trials) e a Escala de *PEDro* (Physiotherapy Evidence Database). A Escala de *Jadad* é composta por apenas 3 itens de avaliação e ainda não foi traduzida e validada para a língua portuguesa. Os itens utilizados nesta escala somente avaliam se o estudo foi devidamente randomizado, se foi duplo-cego e se houve perda de seguimento (Jadad, 1998). A Escala *CONSORT*, desenvolvida na última década, trata-se de uma lista de verificação (*checklist*) composta por 25 itens (Begg, 1996). Já a Escala de *PEDro* foi traduzida e validada no Brasil, e contém 11 itens de avaliação (Shiwa, 2011).

Escala de PEDro

A *PEDro* é uma base de dados específica para estudos que investigam a eficácia de intervenções em fisioterapia, podendo ser facilmente acessada por meio virtual. Essa base de dados foi criada em 1999, por um grupo de fisioterapeutas australianos do Centro de Fisioterapia Baseada em Evidências da Universidade de Sydney (www.pedro.org.au/portuguese/about-us/cebpt/), com a missão de maximizar a eficácia dos serviços de fisioterapia e facilitar a aplicação prática da melhor evidência existente, com o lema principal “a

fisioterapia eficaz deve ser centrada no paciente, focado na prevenção, baseada na melhor evidência existente e gerenciada de forma eficiente”.

A ferramenta utilizada para avaliar a qualidade dos ERCs na base de dados PEDro é a Escala de PEDro, cujo detalhamento dos seus critérios, assim como sua aplicabilidade na avaliação da qualidade dos ERCs, estão descritos na seção Material e Métodos dessa Tese.

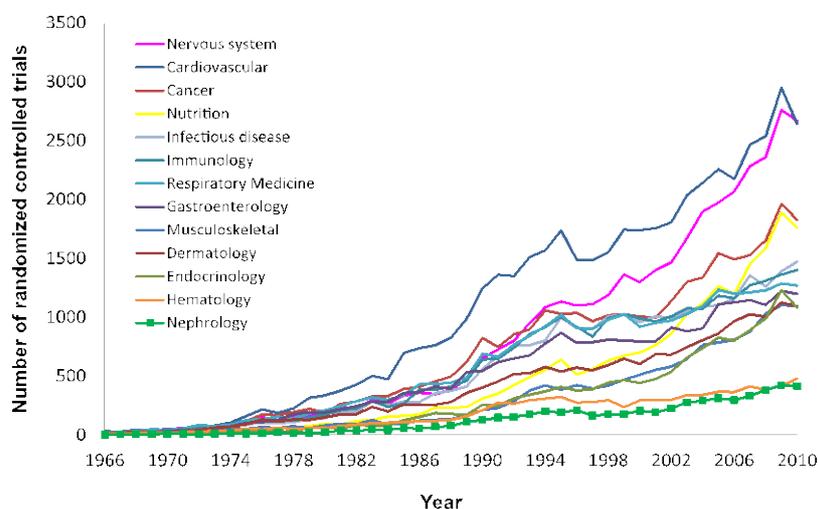
Grande parte dos critérios dessa escala de qualidade baseia-se na escala Delphi, desenvolvida por Verhagen do Departamento de Epidemiologia da Universidade de Maastricht, Holanda (Verhagen,1998). A Escala de PEDro baseia-se em um “consenso de especialistas” e não em dados empíricos. Ela inclui dois critérios adicionais que não constavam da escala Delphi: um critério relativo ao número de pacientes avaliados em cada período de acompanhamento (critério 8) e um outro critério que avalia se houve comparação estatística entre grupos (critério 10). Apesar de essa escala não avaliar a validade externa do estudo, o critério relativo à elegibilidade dos participantes (critério 1) foi mantido para que todos os critérios da escala Delphi estejam representados na escala de qualidade PEDro.

Qualidade de ERCs em Nefrologia

Há vários anos, a Nefrologia sofre a ausência de ERCs de alta qualidade para guiar suas decisões terapêuticas na prática diária. A

comunidade nefrológica publica o mais reduzido número de ERCs por ano, quando comparada a outras disciplinas (Stripolli, 2004). Com o objetivo de avaliar o número e a qualidade de ERCs em Nefrologia, comparados aos de outras especialidades médicas, Stripoli et al estudou uma seleção randomizada de 160 artigos, publicados na Biblioteca Cochrane, entre 1966 e 2002, na forma de ERCs. Esses autores verificaram que entre 12 principais especialidades médicas, a Nefrologia foi a que publicou um menor número de ERCs no período. Além disso, eles observaram que a qualidade dos ERCs era baixa e que não havia melhorado nos últimos 30 anos, ao avaliarem itens fundamentais como, distribuição oculta, cegamento, perda de seguimento e análise do tipo intenção-de-tratar. Esses autores concluíram que os desafios para a melhora da qualidade e quantidade de ERCs em Nefrologia eram substanciais, mas que isso poderia ser otimizado pelo uso de diretrizes e de *checklists* no desenvolvimento de estudos clínicos, maior atenção à metodologia desses estudos, busca de colaboração multicêntrica e o envolvimento de peritos em desenho e análise de estudos clínicos. Mais recentemente, o grupo de Stripoli verificou a persistência de um número reduzido de publicações de ERCs em Nefrologia, apesar de uma melhora moderada nos últimos 10 anos (Palmer, 2011), como pode ser observada na Figura 1.

Figura 1 – Número de ERCs publicados em Nefrologia e em 12 especialidades de Medicina Interna de 1966-2010



Assim é que a comunidade nefrológica mundial criou duas abrangentes e importantes diretrizes de prática clínica na última década, o Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI; www.kidney.org/professionals/kdoqi/) e o Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO; <http://kdigo.org/home/>).

O K/DOQI foi desenvolvido no ano 2000, pelo Conselho Consultivo da National Kidney Foundation (NKF, EUA). Este conselho aprovou a elaboração da primeira diretriz de prática clínica baseada em evidência, destinada a definir e classificar os estágios de evolução da doença renal crônica (DRC). O grupo de trabalho encarregado de elaborar essas diretrizes foi constituído por especialistas em nefrologia, nefrologia pediátrica, epidemiologia, medicina laboratorial, nutrição, serviço social, gerontologia e saúde da família. Uma equipe de revisão das evidências,

composta de nefrologistas e especialistas em metodologia, foi a responsável pela reunião das evidências. As metas adotadas pelo grupo de trabalho foram: definir a doença renal crônica e a classificação dos estágios da DRC, independentemente da causa subjacente; avaliação das dosagens laboratoriais para a determinação clínica da DRC; associação entre o nível de função renal e as complicações da DRC, e a estratificação do risco de perda da função renal e de desenvolvimento de doença cardiovascular. Já o KDIGO foi criado com a missão de melhorar o cuidado e os desfechos nos pacientes com doença renal em todo o mundo através do desenvolvimento e implementação de diretrizes de prática clínica global. Este documento de orientação prática clínica baseou-se nas últimas revisões sistemáticas realizadas até junho de 2011, sendo posteriormente complementado com evidências adicionais em novembro de 2012. Assim o KDIGO foi elaborado para fornecer informações e auxiliar a tomada de decisão. Seus pontos fortes foram o fato de reunir os melhores peritos em cada campo, ser multidisciplinar, ter representação internacional, utilizar ERCS, considerar metodologia rigorosa e, finalmente, relatar o grau de evidência e recomendações.

Mais recentemente, uma análise de ERCS desenvolvidos em pacientes com DRC, mostrou falta de transparência quanto a informações metodológicas fundamentais (Deo, 2011). Nesse estudo, de 196 ERCS elegíveis, 27% não descreveu claramente um desfecho primário, 58%

tinha algum tipo de perda de seguimento e 54% deveria ter realizado uma análise do tipo intenção-de-tratar, dentre outras falhas.

Dessa forma, é mais que necessário que revisões sistemáticas sejam realizadas na área de Nefrologia, no sentido de atualizar o conhecimento acerca da qualidade dos ERCs publicados e, conseqüentemente, validar as intervenções em tão importante área da Medicina, alertando a comunidade nefrológica, que ainda carece de substrato para uma boa prática clínica baseada em evidências.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Primário

Avaliar o nível de evidência de estudos clínicos randomizados e controlados (ERCs) em Nefrologia, indexados na Biblioteca Cochrane.

Secundários

Avaliar nesses estudos,

- 1- Suas características;
- 2- O nível de qualidade metodológica;
- 3- A proporção deles que envolveu pacientes com doença renal crônica nas fases pré-dialítica, dialítica e pós-transplante;
- 4- As associações entre suas características e seus escores de qualidade.

MATERIAIS E MÉTODO

MATERIAIS E MÉTODO

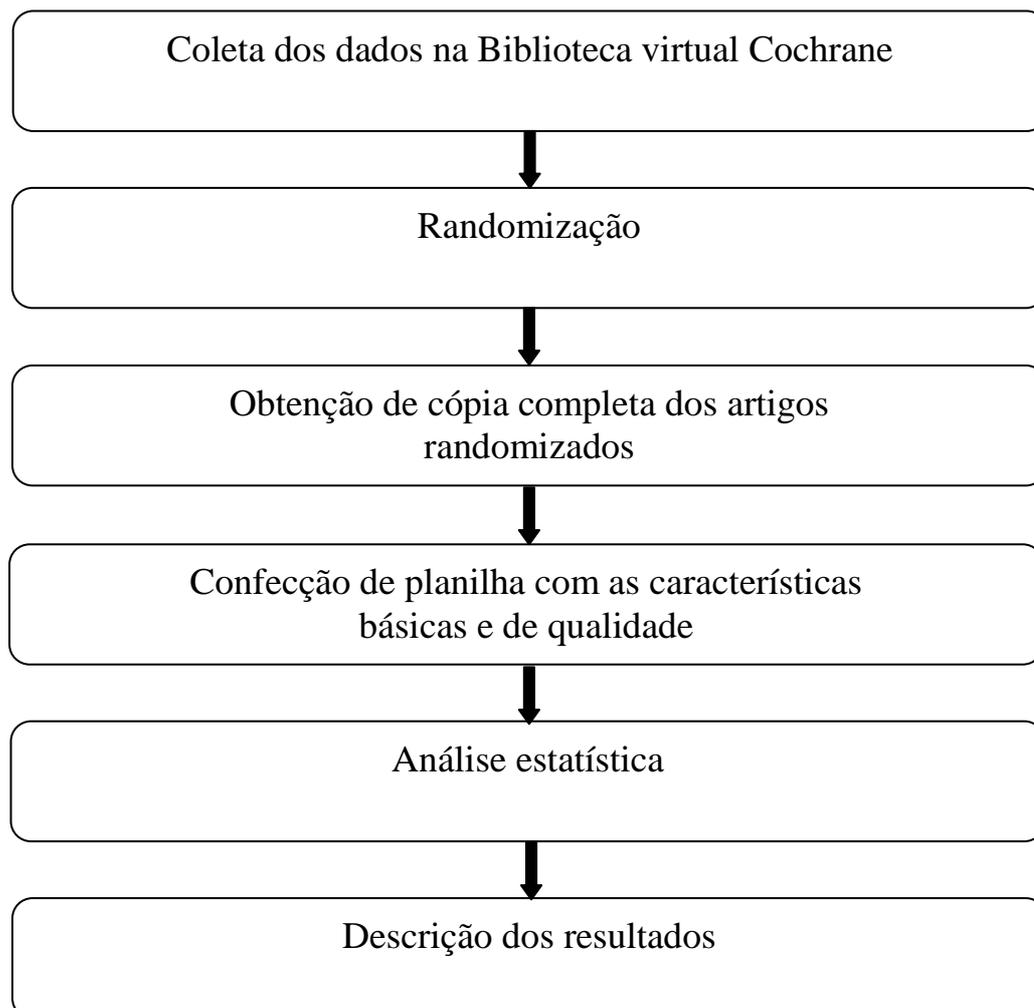
Trata-se de um estudo coorte, no qual se procedeu à análise de 200 ECRs, na área de Nefrologia, selecionados de um grande banco de dados, contido na Biblioteca virtual Cochrane, sob o termo *renal-sr (Renal Systematic Reviews)*. Esse termo direciona a busca para um banco de dados, o qual reúne estudos clínicos controlados, publicados na área de nefrologia, contidos em várias bases de dados eletrônicas, além daqueles publicados em revistas não médicas e anais de congressos.

Foram incluídos 1119 artigos, que se encontravam registrados na Biblioteca Cochrane, na data de 18/02/2012, e que compuseram um arquivo com todos os detalhes de cada citação como, título, nome dos autores, data e fonte de cada publicação, além de seu resumo. As informações contidas nesse arquivo foram acessadas através do *software* EndNote® (versão X5.0.1, ano 2011, Thomson Reuters Co., New York, EUA). A inclusão de todos os artigos, independentemente do tipo de revista científica ou idioma no qual foi publicado, teve o propósito de evitar vieses como, a exclusão de revistas de baixo impacto ou de outras línguas que não o inglês, uma vez que o objetivo primário do estudo foi o de avaliar a qualidade da publicação científica.

Os critérios de exclusão foram artigos publicados como resumos, protocolos, duplicatas, cartas, revisões, dissertações, análises secundárias,

e aqueles publicados após 31/12/2010. O ano de 2010 foi considerado como data limite do período de estudo porque, na época em que se deu a coleta de dados, a maioria dos artigos publicados a partir de 2011, ainda não constava na Biblioteca Cochrane, uma vez que o registro de artigos não ocorre de maneira concomitante às publicações, muitas vezes com uma defasagem de até seis meses.

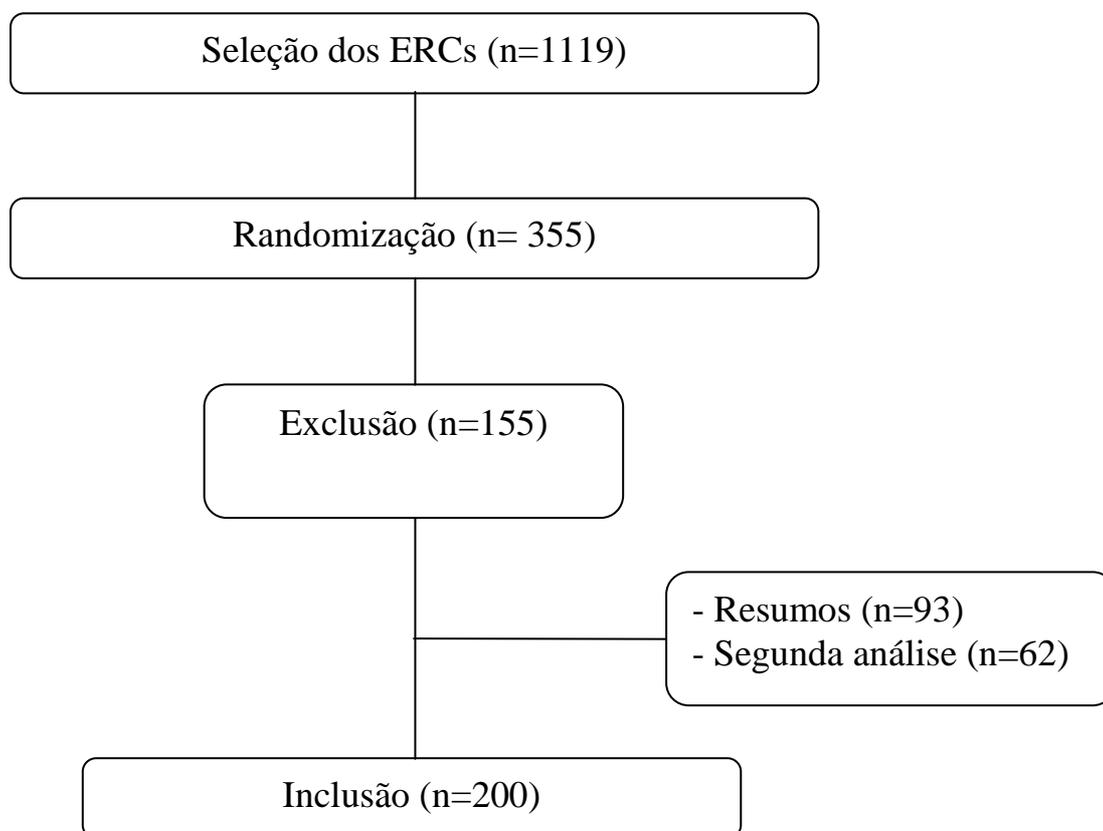
Figura 2 - Desenho do Estudo



1 – Randomização

O processo de randomização foi realizado através da função número aleatório do *software* Excel (Microsoft, Seattle, WA, EUA), durante o qual foram selecionados randomicamente 355 artigos dos 1119 registros identificados, o que representou mais de 30% do total. Durante esse processo, foram excluídos 155 artigos considerados não elegíveis, por se tratarem de resumos (n=93) e análises secundárias (n=62), sendo então incluídos no estudo, 200 artigos considerados elegíveis (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma de randomização e seleção dos artigos



2 – Características dos artigos

Foram coletados os seguintes dados de cada um dos 200 artigos selecionados:

- Nome do autor principal, ano de publicação, número de pacientes envolvidos e presença ou não de desenho do estudo;

- Se houve ou não cálculo do tamanho da amostra. Se sim, qual o tamanho da amostra e se os pesquisadores atingiram o n amostral indicado;

- Se houve ou não identificação do desfecho primário. Se sim, quantos desfechos primários foram identificados e, em caso de mais de um desfecho primário, se houve análise para múltiplos desfechos;

- Se o estudo foi multicêntrico ou não;

- Se o estudo teve financiamento;

- Em qual ou quais países foram coletados os dados;

- Qual a doença renal dos pacientes envolvidos no estudo;

- Quando o estudo envolveu pacientes com doença renal crônica (DRC), em qual modalidade de tratamento os pacientes se encontravam.

A coleta dessas informações foi realizada por dois pesquisadores independentes e, em caso de algum dado discordante, a decisão foi tomada através de um consenso.

3 – Medida da qualidade dos artigos (Escala de Qualidade PEDro)

A qualidade dos artigos foi mensurada através da Escala de Qualidade PEDro (Herbert R, 2013). Essa escala é composta de 11 critérios os quais foram aplicados em cada artigo. Cada critério só é pontuado (soma de um ponto) quando claramente satisfeito e, caso contrário, não deverá receber pontuação. A somatória final dos pontos fornece o escore de qualidade total, que varia de 0 a 10, sendo 10 o escore máximo de qualidade, uma vez que o Critério 1 não é computado na somatória, por se referir à validade externa. Entende-se por validade externa como o grau pelo qual os resultados de uma observação mantêm-se verdadeiros em outras situações. Considera as características intrínsecas a cada sujeito do estudo como idade, raça, gênero e outros, que muitas vezes não são informadas, mas que podem interferir nos desfechos. Refere-se, portanto, à aplicabilidade dos resultados daquele estudo, sua capacidade de generalização, a outros pacientes. A seguir estão descritos os 11 critérios da Escala de Qualidade PEDro.

A seguir estão descritos os 11 critérios da Escala de Qualidade PEDro.

Critério 1 – Os critérios de elegibilidade foram especificados

Este critério pode ser considerado satisfeito quando o artigo descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais sujeitos eram elegíveis para participar no estudo.

Critério 2 – Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos nos grupos tratamento ou placebo

Considera-se que em um determinado estudo houve distribuição aleatória somente se o artigo fizer referência a isso. O método de aleatoriedade não precisa ser explícito, e procedimentos, tais como lançamento de dados ou moeda ao ar, devem ser considerados válidos. Procedimentos de distribuição quase-randomizada, tais como os que se efetuam a partir do número de registro hospitalar, da data de nascimento ou de alternância, não satisfazem este critério.

Critério 3 – A distribuição dos sujeitos foi oculta

Distribuição oculta significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar do estudo clínico desconhecia,

quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve-se atribuir um ponto a este critério mesmo que não se diga que a distribuição foi oculta, desde que o artigo referir que a mesma foi realizada a partir de envelopes opacos fechados ou pelo responsável pela distribuição dos sujeitos por grupos, não tendo ele participado do estudo clínico.

Critério 4 – Os grupos eram semelhantes no início do estudo no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes

Nos estudos de intervenções terapêuticas, o artigo deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma medida (diferente) de desfecho que caracterize a linha de base do estudo. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo. Esse critério pode proporcionar uma indicação de viés em potencial que ocorreu ao acaso na distribuição aleatória. Discrepâncias grosseiras entre os grupos pode ser indicativo de procedimentos inadequados de randomização.

Critério 5 – Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo

Ser cego para o estudo significa que o sujeito em questão não conhece qual o grupo em que foi alocado. Mais ainda, um sujeito só é considerado “cego” se for possível assegurar que o mesmo seja incapaz de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. O participante cego desconhece se recebeu o tratamento ou placebo (grupo controle).

Critério 6 – Todos os participantes que administraram a terapia fizeram-na de forma cega

Cegar os terapeutas consiste em assegurar que os terapeutas foram incapazes de discriminar se os participantes do estudo receberam ou não o tratamento. Quando os terapeutas são cegos, o leitor se certifica que o efeito aparente (ou a ausência do efeito) do tratamento não ocorreu devido ao entusiasmo ou falta de entusiasmo, frente às condições de tratamento e controle.

Critério 7 – Os participantes que tiveram acesso aos resultados foram cegos

Cegar os avaliadores consiste em assegurar que os mesmos foram incapazes de discriminar se os participantes do estudo receberam ou não o tratamento. Quando os avaliadores são cegos, o leitor se certifica que o efeito aparente (ou a ausência do efeito) do tratamento não ocorreu devido a influências dos avaliadores que mediram os resultados das intervenções.

Critério 8 – Os resultados foram medidos em pelo menos 85% dos sujeitos

Este critério só é considerado satisfeito se o artigo referir explicitamente tanto o número de sujeitos, inicialmente alocados nos grupos, como o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram as medidas de desfecho. Nos estudos clínicos em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um desfecho tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos num destes momentos. É importante que as medidas de resultados sejam realizadas em todos os sujeitos que foram distribuídos aos grupos. Os sujeitos que não foram submetidos às avaliações podem ser sistematicamente diferentes daqueles

que o foram, o que introduz um viés ao estudo. A magnitude desse viés aumenta à medida que o número de sujeitos não avaliados aumenta.

Critério 9 – Houve análise por intenção-de-tratar

Uma análise de intenção-de-tratar significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controle), conforme o grupo atribuído e, quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efetuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controle) que lhes foi atribuído inicialmente. Esse critério é satisfeito, mesmo que a análise por intenção-de-tratar não seja referida, mas o estudo relatar explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controle, conforme a distribuição por grupos.

É quase inevitável que não ocorram violações do protocolo de pesquisa em estudos clínicos. São consideradas violações de protocolo problemas como: participantes que não receberam os tratamentos que deveriam, ou que receberam tratamentos que não deveriam receber. A análise dos dados de acordo com as intervenções que os sujeitos receberam (ao invés de analisar de acordo com os tratamentos que os sujeitos deveriam receber) pode influenciar nos resultados. É também

importante que quando for feita a análise, que a mesma seja feita de acordo com as condições planejadas na distribuição aleatória.

Critério 10 – Os resultados das comparações estatísticas intergrupos foram descritos para pelo menos um desfecho

Conforme o desenho do estudo, isso pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controle. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usa uma análise de variância para analisar os dados, essa última é frequentemente descrita como interação grupo *vs.* tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de p , descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou uma razão de risco) e respectivo intervalo de confiança.

Critério 11 – O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um desfecho

Uma medida de precisão é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo ou como o resultado em todos, ou em cada um dos grupos. Medidas de variabilidade incluem desvio-padrão (DP), erro-padrão (EP), intervalo de confiança, amplitude interquartil (ou outras amplitudes de quartis) e amplitude de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DPs podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DPs ou EPs). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é apresentado para cada grupo. Estudos clínicos proporcionam estimativas precisas do efeito de um determinado tratamento. A melhor estimativa (medida de precisão) de um tratamento é a diferença (ou razão) dos resultados entre os grupos de tratamento e controle. A medida do grau de incerteza associado com essa estimativa pode somente ser calculada se o estudo apresentar medidas de variabilidade.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em média \pm DP, mediana (intervalo interquartil) ou (extremos), quando indicado, ou porcentagem, de acordo com as características de cada variável.

Da totalidade dos estudos que compuseram essa coorte, foi calculado o número de estudos publicados por ano para caracterizar o crescimento desta forma de evidência.

As características da amostra randomizada de 200 estudos foram apresentadas através de estatística descritiva.

O escore de qualidade total foi comparado entre os estudos de acordo com suas características (estudos com vs. sem financiamento, centro único vs. multicêntrico, por país, etc). As diferenças de qualidade entre os grupos foram analisadas pelo teste *t* não-pareado e descritas como diferenças médias, com intervalos de confiança de 95% quando as variáveis apresentaram distribuição paramétrica, ou pelo teste de Mann-Whitney quando sua distribuição foi não-paramétrica.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado no cálculo da mudança de qualidade ao longo do tempo.

O número de estudos que satisfizeram cada item de qualidade individual foi apresentado como porcentagem dos 200 estudos randomizados.

Todas as análises estatísticas foram feitas utilizando-se os programas Excel (Microsoft, Seattle, WA, EUA) e SPSS (Versão 12.0, 2006, Chicago, EUA).

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

RESULTADOS

O primeiro estudo randomizado e controlado (ERC) em Nefrologia, registrado na Biblioteca Cochrane, foi um artigo publicado em 1966, no qual foram investigados os efeitos de uma medicação analgésica na cólica renal (Müller, 1966).

As características metodológicas e básicas dos 200 ERCs selecionados estão descritas na Tabela 1 e 2 respectivamente.

Tabela 1 - Características metodológicas dos ERCs em Nefrologia (n=200)

Características	Número de artigos
Cálculo amostral reportado	50(25)*
n pretendido alcançado	46(92)
Estudo multicêntrico	46(23)
Número de centros envolvidos	8(2-178)**
Estudo com Financiamento	84(42)
Desfechos primários reportados	63(32)
Número de Desfechos	
01	47(75)
02	9(14)
≥03	7(11)

*n (porcentagem) **Mediana (extremos)

A mediana do tamanho da amostra dos 200 estudos elegíveis foi de 58 (31-129), variando de 6 a 11.506 sujeitos. Somente 50 artigos relataram um cálculo do tamanho da amostra, dos quais 46 (92%) obtiveram ou excederam o tamanho da amostra pretendido. Nos quatro estudos restantes, o déficit de recrutamento foi menor que 6%.

Tabela 2 - Características básicas dos ERCs em Nefrologia (n= 200)

Características	Valores*
Tamanho da amostra	58(6-11.506)*
Estudos envolvendo um único país	185(92,5)**
Europa	88(47,5)
América do Norte	54(29)
Ásia	23(12,5)
Austrália	13(7)
Oriente Médio	7(4)
Estudo envolvendo 2 ou mais países (Internacionais)	15(7,5)
Diagnóstico da doença nefrológica	
DRC	142(71)
Outros (incluindo doador renal)	58(29)
Tipos de tratamento da DRC	
Diálise peritoneal	14(7)
Pré-diálise	20(10)
Hemodiálise	52(26)
Transplante renal	56(28)

*Mediana (Extremos); **n (Porcentagem); DRC (Doença Renal Crônica)

O recrutamento em centro único ocorreu em 154 (77%) dos estudos. Os outros 46 (23%) estudos foram multicêntricos, nos quais a mediana de locais envolvidos no recrutamento foi de 8 (5-15) variando de 2 a 178 centros. Quinze estudos tiveram seus locais de recrutamento em diferentes países. Entre os estudos com um único país envolvido na coleta de dados, 88 estavam localizados na Europa, 54 na América do Norte, 23 na Ásia, 13 na Austrália e 7 no Oriente Médio. Vale ressaltar que nenhum dos 200 estudos foi originado na América do Sul.

Dos 200 ERCs, 84 (42%) relatou ter recebido financiamento. Estudos financiados tinham um tamanho da amostra significativamente maior do que os ensaios não financiados [91 (30-206) vs. 40 (33-100), respectivamente; $p = 0,007$].

Entre os 200 ERCs, 137 (68%) não especificaram um desfecho primário. Entre os outros 63 restantes, que relataram desfechos primários, 47 especificaram um único desfecho, nove relataram 2 e 7 ERCs especificaram 3 ou mais desfechos primários. Entre os 16 estudos que relataram mais de 2 desfechos primários, apenas 4 (25%) complementaram a análise com correção para vários desfechos primários, através de pós-testes, como o de Bonferroni ou Duncan.

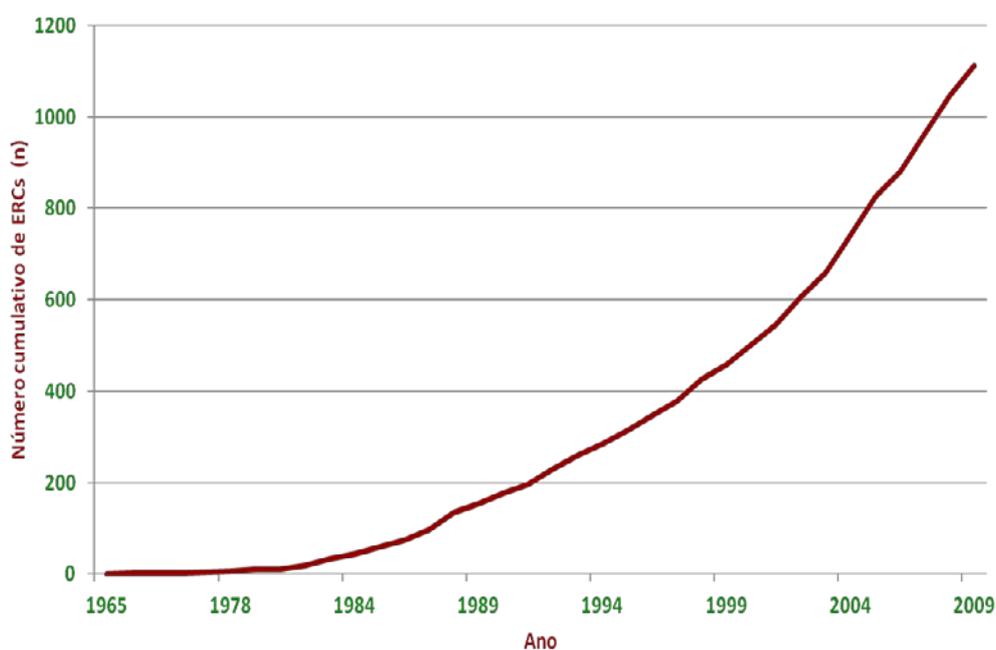
Em relação ao diagnóstico da doença nefrológica, a maioria dos ERCs foi desenvolvida em pacientes com DRC, seguidos, em menor porcentagem, por ERCs envolvendo pacientes com outros diagnósticos.

Destes, 41(21%) envolviam pacientes com litíase renal, seguidos por aqueles com hipertensão arterial.

Com relação ao tipo de tratamento da DRC, aos quais estavam submetidos esses pacientes, 56 (28%) ERCs envolviam pacientes transplantados, 52 (26%) pacientes em hemodiálise, 20 (10%) pacientes na fase pré-dialítica da DRC e 14 (7%) envolviam pacientes em diálise peritoneal.

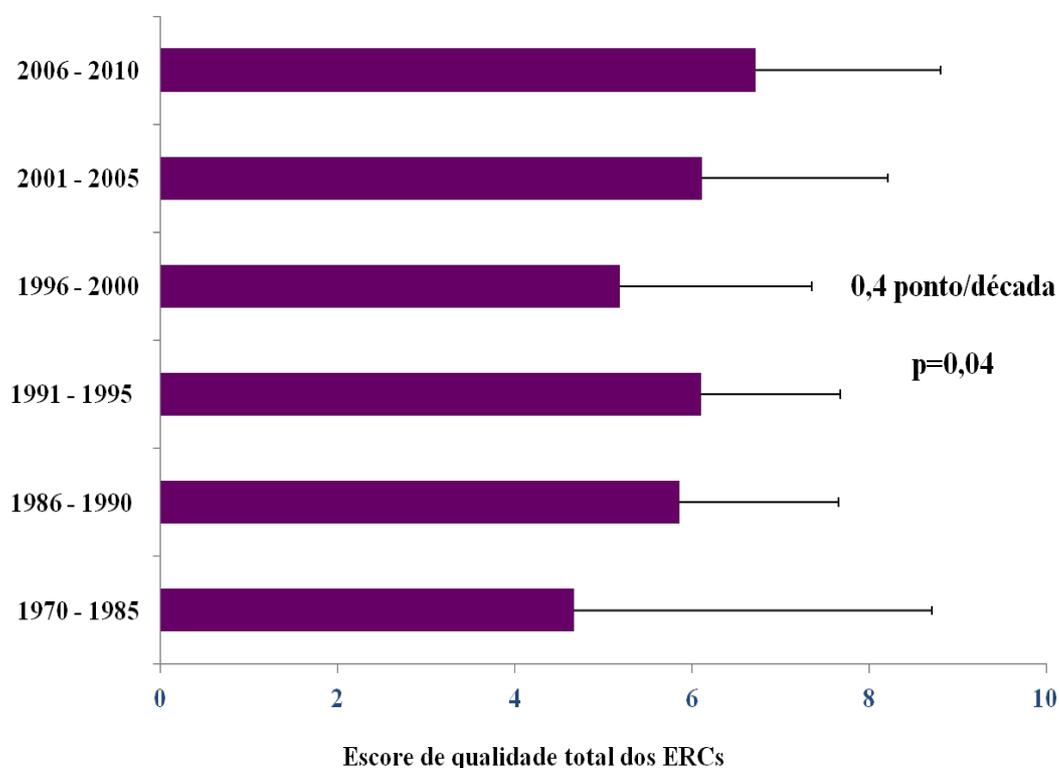
Desde o primeiro ERC registrado na Biblioteca Cochrane, publicado em 1966, o número acumulado de ERCs tem crescido de forma exponencial (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Número cumulativo de ERCs em Nefrologia registrados na Biblioteca Cochrane até 2010 (n = 1119)



O escore de qualidade total dos 200 artigos variou de 0 a 10, com uma média de $6,0 \pm 2,1$ pontos. O escore médio de qualidade destes estudos aumentou significativamente 0,4 ponto por década (Figura 4).

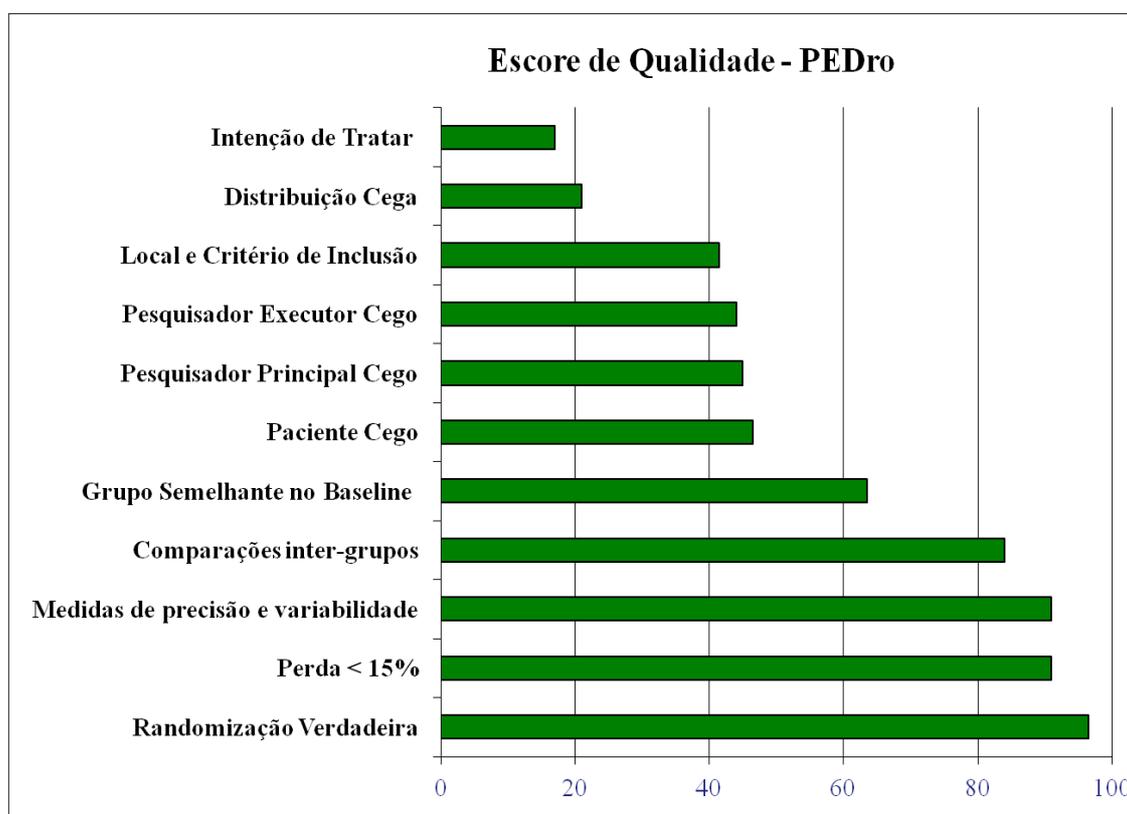
Figura 4 – Escore de qualidade total dos ERCs em Nefrologia por período de tempo (n= 200)



A proporção dos 200 ERCs que preencheram cada um dos critérios de qualidade individualmente são apresentados na Figura 5.

O critério que foi preenchido com maior frequência nos ERCs foi a randomização verdadeira (97%) sendo que os outros 3% não satisfizeram os critérios de PEDro por serem quase-randomizados.

Figura 5 - Porcentagem dos critérios de qualidade individuais dos ERCs em Nefrologia (n = 200)

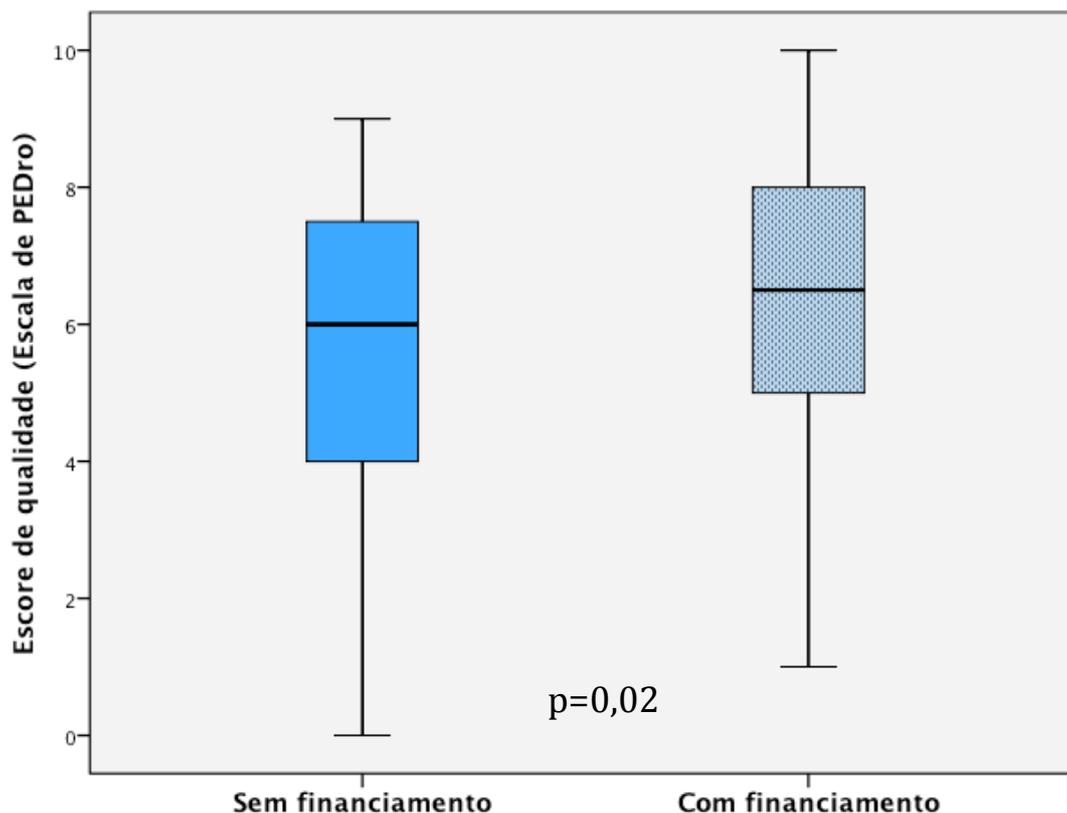


Outros critérios, que também apresentaram-se com mais frequência, foram a perda menor que 15% dos pacientes no tempo basal (91%), medidas de precisão e variabilidade (91%) e comparação inter-grupos (84%). Houve uma proporção semelhante nos critérios de cegamento, sendo (47%) nos pacientes, (44%) nos pesquisadores que

colheram os dados e (45%) no(s) pesquisador(es) principal(ais), ou avaliadores que analisaram os resultados.

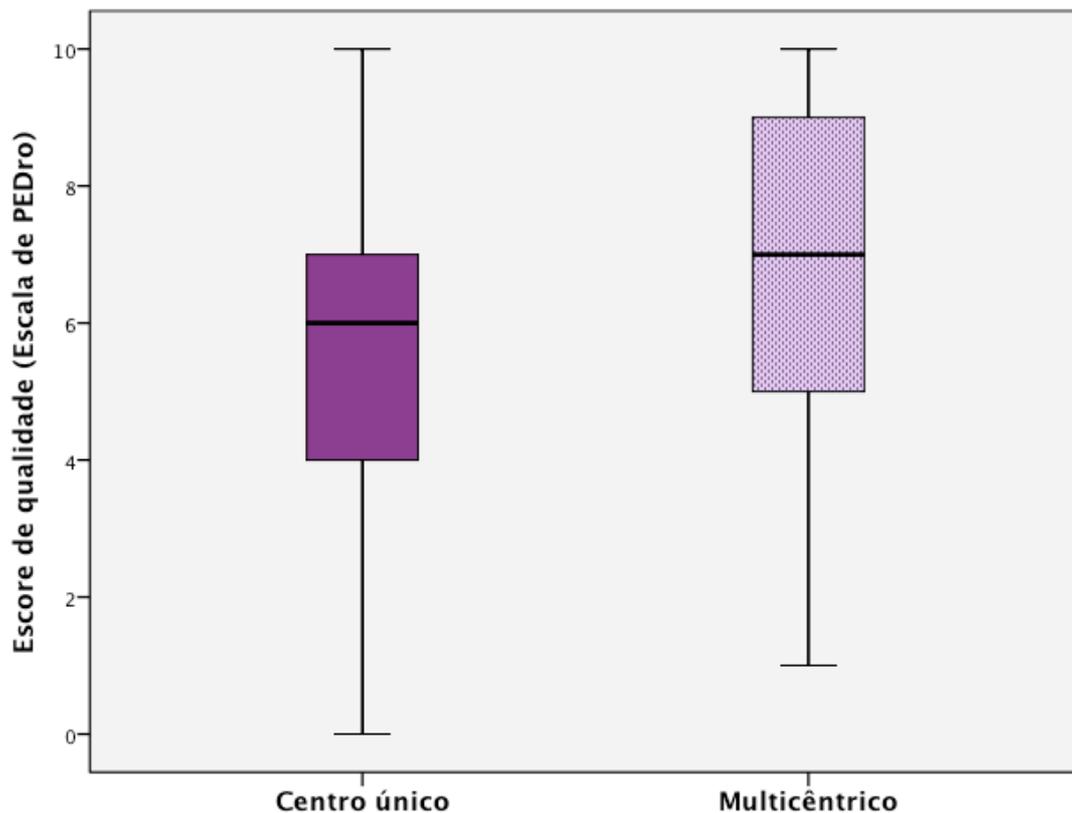
Entre os 200 ERCs, a média de qualidade foi significativamente associada com o financiamento e com o fato do estudo ter sido multicêntrico ou de centro único. Entre os 84 ERCs financiados, a média do escore de qualidade foi de $6,4 \pm 2,1$ pontos, significativamente maior que a dos não financiados, que foi de $5,7 \pm 2,1$ pontos [diferença média=0,7 (IC 95% 0,1-1,3; $p=0,02$); Gráfico 2].

Gráfico 2 – Comparação do escore de qualidade entre os ERCs em Nefrologia sem ou com financiamento (n = 200)



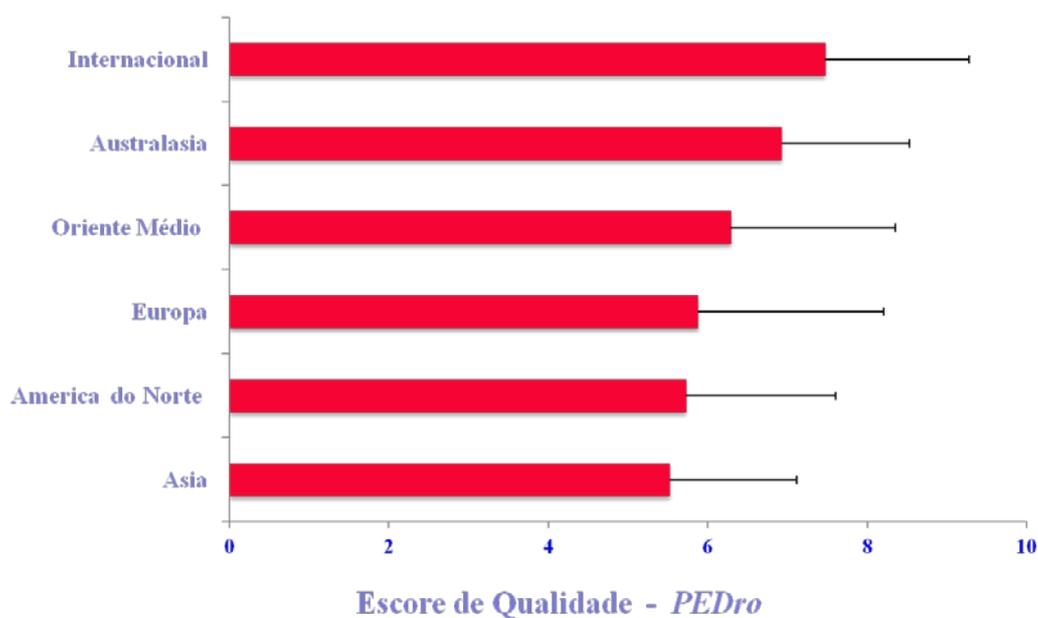
Entre os 46 ERCs multicêntricos, a média do escore de qualidade foi de $6,8 \pm 2,1$ pontos, significativamente maior que a dos ERCs em centro único, que foi de $5,7 \pm 2,0$ pontos [diferença média=1,1 (IC 95% 0,4-1,8; $p=0,001$); Gráfico 3].

Gráfico 3 – Comparação do escore de qualidade entre os ERCs em Nefrologia em centro único ou multicêntrico (n = 200)



Finalmente, a média do escore de qualidade total dos 15 estudos internacionais foi de $7,5 \pm 1,8$ pontos, o que ultrapassou o escore de qualidade total para os ERCs em qualquer uma das regiões individualmente (Figura 6).

Figura 6 - Escore de qualidade total de ERCs em Nefrologia por região geográfica (n = 200)



DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A prática baseada em evidências é a melhor forma de orientação para a tomada de uma decisão clínica, tanto na medicina, como em outras disciplinas ligadas à saúde humana (GroupE-BMW, 1992). Os profissionais de saúde, que aplicam a prática clínica baseada em evidências, estão sempre em busca de revisões sistemáticas, as quais utilizam ERCs de alta qualidade metodológica, publicados na literatura, os quais são considerados o padrão-ouro para se avaliar uma intervenção terapêutica (Samuels, 2012).

Esse estudo teve como objetivo principal avaliar o nível de evidência de ERCs em Nefrologia, através de uma revisão sistemática desse tipo de estudos, indexados na Biblioteca Cochrane. O interesse pela área nefrológica se deu pela escassez no número de ERCs publicados na literatura, como demonstrado pela primeira e única vez, há quase 10 anos atrás (Strippoli, 2004). Esses autores observaram que o número de ERCs publicados em Nefrologia era o mais baixo quando comparado ao de 12 importantes áreas da Medicina Interna. Vale ressaltar, que durante todo o período que compreendeu aquele estudo, de 1966 a 2002, o número de ERCs em Nefrologia se manteve sempre aquém do de outras especialidades, que variou de 5000 ERCs em Hematologia a 27000 em Cardiologia. As principais causas apontadas pelo grupo de Strippoli, que

pudessem ser responsáveis pelos seus achados são as questões não relacionadas a intervenções, formuladas nos ERCs, pelos pesquisadores em Nefrologia, mais do que a utilização de estudos com outros desenhos que não o de ERCs, para responder a questões de ordem clínico-intervencionista.

A utilização da base de dados da Biblioteca Cochrane, na seleção de ERCs elegíveis, teve sua justificativa baseada na reconhecida importância da Colaboração Cochrane, uma agência de excelência na identificação, avaliação e síntese de ERCs disponíveis, além da promoção da pesquisa clínica e treinamento em pesquisa. Dentro da agência, o Grupo Renal Cochrane (www.cochrane-renal.org/) é especificamente responsável por coordenar a produção de revisões sistemáticas relativas a tópicos em nefrologia clínica, diálise e transplante renal. Este grupo também coordena e atualiza o registro de ERCs em Nefrologia, que contribui com a Central Cochrane de registro de Ensaio Controlado (CENTRAL).

Foram selecionados todos os ERCs indexados na Biblioteca Cochrane desde 1966, ano do primeiro estudo registrado, até o final de 2010, uma vez que em 2012, ano da coleta de dados, nem todos os artigos de 2011 estavam registrados na base de dados. Apesar desse estudo ter como um de seus focos a avaliação da qualidade metodológica dos ERCs, não foi possível o cálculo do n amostral, uma vez que todo o material a

ser estudado exibia característica única e nenhum outro critério de inclusão, a não ser o fato de todos os artigos selecionados serem ERCs, foi utilizado. Vale ressaltar que critérios como tipo de revista científica ou idioma no qual o artigo foi publicado não foram utilizados. A exclusão de revistas de baixo impacto ou de outras línguas que não o inglês, certamente seriam fatores de vieses, uma vez que o objetivo primário do estudo foi o de avaliar a qualidade da publicação científica. Dessa forma, como a análise dos 1119 artigos não era factível, optou-se por randomizar uma amostra equivalente a 30% do total de artigos, sendo então incluídos 200 artigos, após satisfeitos os critérios de exclusão. Também, no sentido de evitar vieses, os únicos critérios de exclusão foram os resumos, pela impossibilidade em se obter as informações necessárias à análise crítica e os ERCs que eram uma segunda análise de um estudo já publicado, para evitar duplicidade na avaliação. No estudo do grupo de Strippoli, a amostra estudada foi de 160 ERCs, resultado da randomização de 40 artigos por cada 10 anos do período do estudo (Strippoli, 2004).

Para avaliar a qualidade metodológica dos ERCs em Nefrologia utilizou-se a Escala de PEDro, traduzida e validada no Brasil (Shiwa, 2011). A validade dessa escala já foi testada e confirmada em 2 estudos anteriores (De Morton, 2009 e Macedo, 2010). Um dos objetivos desse estudo foi, de fato, avaliar a factibilidade da Escala de Pedro na avaliação da qualidade de ERCs em Nefrologia, por se tratar de uma escala

composta por apenas 10 critérios, bastante objetivos e facilmente compreensíveis, além de ser de manuseio prático. Um profissional de saúde pode avaliar a qualidade metodológica de um ERC, de forma rápida e eficiente, podendo fazer uma análise crítica e concluir sobre a evidência de determinada intervenção clínica. O fato da Escala de PEDro ter sido desenvolvida para ser utilizada na avaliação da qualidade de ERCs na área de fisioterapia, não invalida seu uso em outras áreas da saúde. Como outras ferramentas de avaliação metodológica de ERCs, essa escala contempla todas as questões clássicas, fundamentais, que devem ser postuladas frente a um ERC submetido a análise. Já a Escala de Jaddad é bastante restrita, contendo apenas 3 critérios de avaliação. Outro método, bastante difundido e aceito mundialmente, é o Relatório CONSORT (www.consort-statement.org). Embora ele contemple basicamente os mesmos critérios contidos na Escala de PEDro, essa lista de 25 critérios, além de extensa é bastante complexa e pouco prática para o uso diário. O uso do Relatório CONSORT pode ter aplicabilidade precisa em grandes revisões sistemáticas e estudos de metanálise. O estudo de Strippoli não menciona a utilização de um método específico de avaliação de qualidade, referindo apenas o uso de critérios-padrão (Strippoli, 2004). Postas as questões metodológicas desse estudo, passamos à análise dos resultados obtidos.

O cálculo do n amostral, fundamental para se ter conhecimento do tamanho da população estudada e, se a questão clínica formulada pode ser respondida ao se analisar os desfechos apresentados por aquele número de sujeitos, foi muito pouco reportada. Apenas 25% dos artigos informaram o cálculo amostral, embora dos ERCs que o fizeram, a quase totalidade deles alcançou o número de sujeitos pretendidos no desenho do estudo. A variabilidade do tamanho da amostra foi bastante expressiva. Strippoli et al não fazem referência a avaliação do n amostral em seu estudo (Strippoli, 2004). Outro estudo recente, avaliando ERCs desenvolvidos em pacientes com DRC, observou que apenas 5% dos ERCs não forneceu o número de pacientes randomizados incluídos, não fazendo menção sobre o cálculo do n amostral (Deo, 2001). No entanto, os próprios autores admitiram a presença de várias limitações do estudo. Uma delas foi o fato deles haverem excluídos artigos escritos noutro idioma que não o inglês, o que pode ter superestimado a qualidade dos ERCs.

Outro aspecto avaliado que pode influenciar a qualidade de um ERC é o fato dele ter sido desenvolvido em vários centros (multicêntricos). Apenas 23% dos ERCs foram multicêntricos, sendo que a variabilidade do número de centros envolvidos foi bastante ampla. O estudo de Strippoli et al não faz referência ao número de centros envolvidos nos ERCs analisados (Strippoli, 2004). Por outro lado, o

estudo de Deo et al, reportou que 41% dos ERCs foram multicêntricos (Deo, 2011). No entanto, deve ser ressaltado que aquele estudo compreendeu apenas pacientes com DRC, cujo desenho, muitas vezes, exige o envolvimento de vários centros para que se obtenha um número de sujeitos que proporcione a análise de determinado desfecho. No presente estudo, o fato dos ERCs terem sido multicêntricos, influenciou a qualidade dos mesmos, sendo a média do escore dado pela Escala de PEDro maior que o daqueles ERCs desenvolvidos em centro único. O fato dos estudos serem internacionais ou não, não influenciou a qualidade dos mesmos. Considerando que estudos internacionais envolvem obrigatoriamente mais de um centro, a porcentagem dos mesmos foi muito pequena em relação àqueles desenvolvidos em um único país. Apesar de proporcionalmente em menor número na amostra, a qualidade dos ERCs internacionais superou a de todas as outras regiões geográficas. Vale salientar a ausência de estudos desenvolvidos na América do Sul, pelo menos quando se considera aqueles desenvolvidos em um único país.

Estudos com financiamento foram observados em 42% dos ERCs. Muitas vezes, o fato de um ERC ter tido recursos financeiros para seu desenvolvimento, pode ter influência na sua qualidade. De fato, foi observado que os ERCs financiados tinham um tamanho da amostra maior do que aqueles que não receberam recursos. Em geral, esses

recursos vem, em grande parte, da indústria farmacêutica. São eles que permitem a alocação de mais sujeitos, proporcionando ERCs mais robustos, cuja perda de seguimento tem menos risco de causar vieses quando na análise dos desfechos. No estudo de Deo et al, sempre considerando a população específica envolvida, a participação da indústria como fonte de financiamento foi reportada em 37% dos ERCs (Deo, 2011). No entanto, tal fato não influenciou a qualidade dos ERCs. Da mesma forma, no estudo de Strippoli et al, o envolvimento da indústria não esteve associado à qualidade dos estudos. No entanto, essa informação não foi reportada em quase 30% dos ERCs analisados (Strippoli, 2004). Diferentemente desses 2 artigos mencionados, no presente estudo, o fato dos ERCs terem sido financiados influenciou a qualidade dos mesmos. Assim, o escore de qualidade obtido pela Escala De Pedro foi maior nos ERCs financiados do que nos que não receberam esse tipo de recurso.

Desfecho primário reportado foi observado em 1/3 dos ERCs analisados, e nestes, a porcentagem dos artigos decresceu conforme o número de desfechos primários aumentou. É interessante observar que embora os estudos analisados fossem ERCs, a porcentagem de desfechos primários reportados, fundamental na análise da qualidade de um estudo deste tipo, foi bastante reduzida. No entanto, não observamos qualquer

diferença de qualidade entre os ERCs que reportaram ou não um desfecho primário, assim como observado por outros (Deo, 2011).

Quanto ao diagnóstico da doença nefrológica, não é de se estranhar que a DRC tenha sido o principal representante dos ERCs, uma vez que é a patologia mais grave e prevalente da Nefrologia. O mesmo pode se dizer dos tipos de tratamento a que os pacientes eram submetidos, pois tanto a hemodiálise quanto o transplante renal são as formas de substituição da função renal mais difundidas no mundo (<http://kdigo.org/home/>).

Finalmente, além do número cumulativo de ERCs em Nefrologia ter apresentado um crescimento exponencial no presente estudo, diferentemente do observado por Strippolli et al (Palmer, 2011), que reportou apenas um crescimento moderado, a qualidade dos mesmos mostrou um ganho significativo durante o período de estudo. Considerando que o escore obtido pela Escala de PEDro varia de 0 a 10 pontos, o escore médio obtido nos 200 ERCs ultrapassou 5 pontos. No entanto, essa pontuação foi influenciada mais pela porcentagem de randomização verdadeira reportada, obviamente esperada nesse tipo de estudo, do que pela análise do tipo intenção-de-tratar, fundamental para o equilíbrio entre os grupos ao se analisar o desfecho resultante de uma intervenção terapêutica.

A principal limitação desse estudo, como ocorre com outros desse tipo, foi a impossibilidade de calcular o n amostral e ter que partir do pressuposto que 30% dos ERCs fosse realmente representativo de todos os estudos indexados na Biblioteca Cochrane.

Dessa forma, mais revisões sistemáticas são necessárias na área de Nefrologia, não somente no âmbito das doenças nefrológicas em geral, como particularizadas nas diversas subáreas dessa especialidade. A conscientização da comunidade nefrológica pelo pequeno número de ERCs publicados e ainda, pela reduzida qualidade metodológica dos mesmos, deve ser um alerta para aqueles profissionais que pretendem exercer sua prática baseada em evidências.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

1. O número de ERCs em Nefrologia tem aumentado no decorrer dos últimos anos
2. A qualidade metodológica dos ERCs em Nefrologia é baixa e cresce lentamente a cada década
3. A distribuição oculta e a análise do tipo intenção-de-tratar devem ser implementadas nos ERCs em Nefrologia
4. A qualidade metodológica dos ERCs melhora quando eles são multicêntricos e financiados

ARTIGOS SUBMETIDOS

ARTIGOS SUBMETIDOS

ARTIGO 1 –

From: Daniela Amodeo <amodeo@era-edta.org>

Subject: Manuscript NDT-00788-2013: Submission

To: <claudioosso@gmail.com>

Nephrology Dialysis Transplantation

Manuscript NDT-00788-2013

Analysis of the content and quality of randomized trials in nephrology: a systematic review of trials indexed on the Cochrane Library

02-May-2013

Dear Dr. Couto,

Thank you for having submitted the above manuscript to Nephrology Dialysis Transplantation. It will be sent out for review, and you should hear from us within 6 weeks as to the outcome of the review process. If you have any questions concerning the paper, please do not hesitate to contact us, quoting your manuscript number.

Best regards,

Daniela Amodeo

amodeo@era-edta.org
European Renal Association
Editorial Office Nephrology Dialysis Transplantation

ARTIGO 2 –

From: Kim Luyten <Kim.Luyten@maastrichtuniversity.nl>
Subject: JCE-13-170: Submission
Date: 25 March 2013 9:30:07 PM AEDT
To: <claudioosso@gmail.com>
Cc: <Kim.Luyten@maastrichtuniversity.nl>



Ms. Ref. No.: JCE-13-170

Title: Most recently published clinical trials in nephrology are not registered adequately: an analysis of 200 trials

Dear Dr Couto,

Thank you for submitting your manuscript entitled "Most recently published clinical trials in nephrology are not registered adequately: an analysis of 200 trials" to the Journal of Clinical Epidemiology. It will be sent out for review, and you should hear from us within 4 weeks as to the outcome of the review process. If you have any questions concerning the paper, please do not hesitate to contact us, mention your manuscript number.

Sincerely yours,

J. André Knottnerus, Editor

Kim Luyten
Editorial Manager

Journal of Clinical Epidemiology
Maastricht Editorial Office
TEL: [+31 43 3882322](tel:+31433882322)
FAX: [+31 43 3671458](tel:+31433671458)
E-mail: Kim.Luyten@maastrichtuniversity.nl

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA. 1996;276(8):637-9

Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. World J Surg. 2005;29(5):547-53

Conway PH, VanLare JM. Improving access to health care data. The open government strategy. JAMA. 2010;304(9):1007-1008

Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults. An analysis of the combined results of three Medical Research Council Trials. British Medical Journal. 1952;1(4769):1162-1168

De Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. Aust J Physiother. 2009;55(2):129-133

Deo A, Schmid CH, Earley A, Lau J, Uhlig K. Loss to analysis in randomized controlled trials in CKD. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):349-355

Eddy DM. Anatomy of a decision. JAMA. 1990;263(3):441-443

Group W-EBM. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-2425

Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1993;270(21):2598-2601

Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994;271(1):59-63

Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-674

Huwiler-Muntener K, Juni P, Kunker C. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. *JAMA*. 2002;287:(21)2801-2804

Jadad AR. Randomised controlled trials: a user's guide. BMJ Books; 1st edition, October 1998.

Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135(11):982-989

Louis PCA. Research into the effects of bloodletting in some inflammatory diseases and on the influence of tartarized antimony and vesication in pneumonitis. *Am J Med Sci*. 1836;18:102-111

Macedo LG, Elkins MR, Maher CG, Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C. There was evidence of convergent and construct validity of Physiotherapy Evidence Database quality scale for physiotherapy trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):920-925

Moher D, Pham B, Jones A. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in metaanalyses? *Lancet*. 1998;352(9128):609-613

Molony DA, Samuels JA. Evidence-Based Medicine: A Strategy to Reduce Clinical Uncertainty, Resulting in Improved Patient Outcomes and Population Health and Reduced Cost Through Improvements in Care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(1):3-4

Palmer SC, Sciancalepore M, Strippoli GFM. Trial Quality in Nephrology: How Are We Measuring Up? *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):335-337

Sackett DL, Rosenberg W. Evidence based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72

Samuels JA, Molony DA. Randomized Controlled Trials in Nephrology: State of the Evidence and Critiquing the Evidence. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(1):40-46

Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Int Med*. 2010;152(11):726-732

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Failure to conceal treatment allocation schedules in trials influenced estimates of treatment effects. *Control Clin Trials*. 1994;15(Suppl 1):63–64

Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, de Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter Mov*. 2011;24(3):523-33

Sibbald B, Roland R. Understanding controlled trials: Why are randomised controlled trials important? *BMJ*. 1998;316(7126):201-201

Strippoli, GFM, Craig JC, Schena FP. The Number, Quality, and Coverage of Randomized Controlled Trials in Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:411-419

Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1235-41

Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA. The art of quality assessment of RCTs included in systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):651-654

Vickers AJ. Underpowering in randomized trials reporting a sample size calculation. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(8):717–720

World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. [updated 16 November 2009]; Available from: <http://www.who.int/ictcp/en/>