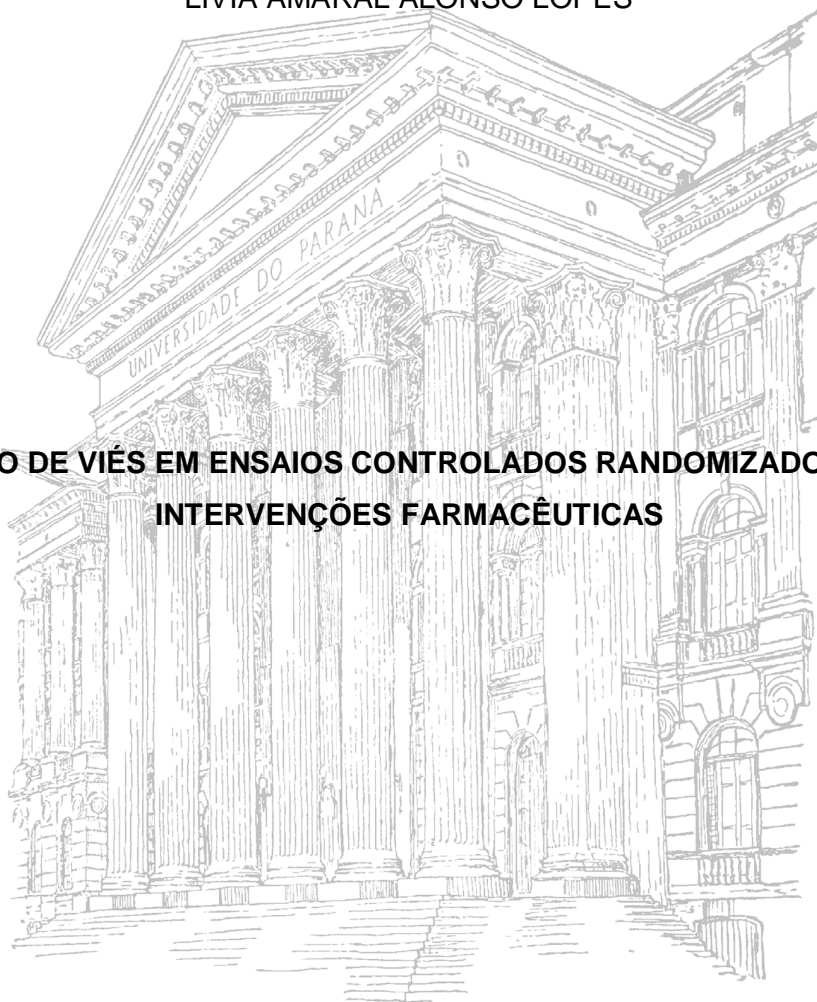


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LIVIA AMARAL ALONSO LOPES

**RISCO DE VIÉS EM ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS DE
INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS**



CURITIBA

2016

LIVIA AMARAL ALONSO LOPES

**RISCO DE VIÉS EM ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS DE
INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernández- Llimós

CURITIBA

2016

Lopes, Livia Amaral Alonso

Risco de viés em ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas / Livia Amaral Alonso Lopes – Curitiba, 2016.
110 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Cassyano Januário Correr
Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernández-Llimos
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Viés. 2. Ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto. 3. Viés de seleção. 4. Viés de publicação. 5. Atenção farmacêutica. I. Correr, Cassyano Januário. II. Fernández-Llimos, Fernando. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 615.1

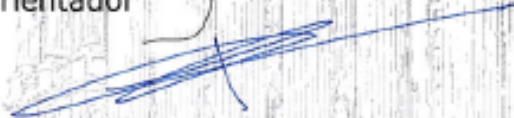
TERMO DE APROVAÇÃO


LIVIA AMARAL ALONSO LOPES

Título: **"RISCO DE VIÉS EM ENSAIOS CONTROLADOS
RANDOMIZADOS DE INTERVENÇÕES
FARMACÊUTICAS"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.


Prof. Dr. Cassyano Januário Corrêa
Orientador


Prof. Dr. Fernando Fernandez Llimós
Universidade de Lisboa


Prof.ª Dr.ª Ana Carolina Melchior
Universidade Federal do Espírito Santo

Curitiba, 20 de maio de 2016.

AGRADECIMENTOS

“Um dos maiores prazeres concedido ao homem sobre a terra é o de encontrar corações que simpatizam com o seu” (Chico Xavier).

É com essa frase que inicio meu agradecimento à minha mãe Salomita pelo amor maior, lealdade e cumplicidade infinitos e pelo constante ensinamento de que sempre temos muito o que nos melhorar. Agradeço ao meu pai Luiz pelo apoio sempre que precisei. Ao meu irmão Rafael, meu companheiro. Agradeço ao meu futuro marido Hicaro pela compreensão e incentivo. À Luara que sempre esteve muito presente. Agradeço à família símbolo de união e força.

À todos os amigos companheiros da jornada que fazem a vida mais alegre e nos ensinam que partilhar é incrível, amigos do LASCES, amigos da graduação, amigos da Residência Multiprofissional, amigos do Hospital de Clínicas, amigos-irmãos.

Em especial à Professora Gracce Bareta pelo exemplo de retidão e responsabilidade não só na profissão como em todos âmbitos da vida. Ao Professor Roberto Pontarolo pelo exemplo de dedicação e compromisso com a pós-graduação. Ao Professor Fernando Llimós, exemplo de humildade, competência, comprometimento e paciência, que em todo o processo esteve tão perto mesmo tão longe. Ao Professor Cassyano Correr por sempre estar de portas abertas desde a graduação.

Às minhas competentíssimas revisoras Inajara Rotta, Natália Lombardi, Renata Reis e Wáleri Reis.

Ao Ministério da Educação e Cultura pelo apoio financeiro.

À Deus e a todos os guias espirituais que permitiram esse momento.

“A lei da mente é implacável,
O que você pensa, você cria;
O que você sente, você atrai,
O que você acredita, torna-se realidade.”

Buda

RESUMO

Para a utilização de estudos em revisões sistemáticas e meta-análises dentro de um conceito mais amplo de Saúde Baseada em Evidências, a avaliação da qualidade dos ensaios controlados randomizados se faz necessária à medida que pode levar a sua inclusão ou exclusão e a diferentes interpretações dos resultados a depender das limitações encontradas. Dentre as várias metodologias empregadas para avaliação da qualidade metodológica, o *Risk of Bias* é uma ferramenta criada com o objetivo de medir o risco de viés nos ensaios controlados randomizados. Considerando que a presença de vieses está diretamente relacionada à qualidade da produção de evidências em saúde o presente estudo tem como objetivo analisar o efeito da utilização da ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane nos ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas que fazem parte da base de dados do Estudo DEPICT. Um guia para o julgamento do risco de viés foi elaborado com estabelecimento de critérios específicos para estudos de intervenções não farmacológicas. De posse dos resultados de risco de viés dentro de cada domínio e do risco de viés global, foram testadas suas correlações através de análises bivariadas com algumas características dos estudos como ano de publicação, tamanho amostral, área geográfica e fatores relacionados ao desfecho. Por meio da análise de sensibilidade foi testada a influência da inclusão ou exclusão de critérios no risco de viés global para os domínios performance, detecção e atrito. Foram avaliados 432 estudos de intervenções farmacêuticas. Considerando o risco de viés global, 8,3% dos estudos foram julgados como baixo risco de viés, 45,4% foram julgados como risco incerto de viés e 46,3% como alto risco de viés. Individualmente, o domínio viés de atrito foi o mais julgado como alto risco de viés e o domínio viés de seleção foi o mais julgado como risco incerto de viés. Quando estratificamos os estudos por ano de publicação e por características relacionadas ao desfecho encontramos diferenças significativas no risco de viés global. Comparado ao resultado de risco de viés global julgado inicialmente, a inclusão e exclusão de critérios nos domínios performance, detecção e atrito alteraram significativamente a proporção dos estudos com baixo, alto e risco incerto de viés. O risco de viés global dos ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas está muito aquém do ideal. Portanto, os autores devem melhorar questões relacionadas tanto ao desenho do estudo quanto a qualidade de relato. A sensibilidade da ferramenta mediante a inclusão e exclusão de critérios mostra a necessidade da determinação explícita dos critérios específicos para este tipo de estudo permitindo um julgamento idôneo por parte dos autores de revisões sistemáticas.

Palavras-chave: Viés, Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios como assunto, Viés de Seleção, Viés de Publicação, Atenção Farmacêutica.

ABSTRACT

To enable the use of studies in systematic reviews and meta-analyses within a broader concept of Evidence-Based Health, evaluation of quality of randomized controlled trials is necessary as it may lead to their inclusion or exclusion, and also the different interpretations of the results depend on the limitations encountered. Among several methods used to assess the methodological quality, the Risk of Bias is a tool created in order to measure the risk of bias in randomized controlled trials. Considering that methodological quality of the studies and presence of bias are directly related to the quality of production of evidence in health, this study aims to analyze the effect of using the Risk of Bias tool from Cochrane Collaboration in randomized controlled trials of pharmaceutical interventions, which are part of the database of DEPICT Study. A guide to the judgment of the risk of bias was elaborated to establish specific criteria for non-pharmacological intervention studies. Possession of risk of bias results within each domain and the global risk of bias, correlations were tested by bivariate analyses with factors such as year of publication, study size, geographic area of the study and characteristics related to the outcome. Through the sensitivity analysis was tested the influence of inclusion or exclusion criteria in the global risk of bias for the domains performance, detection and attrition. Were evaluated 432 randomized controlled trials. Considering the global risk of bias, 8.3% of the studies were judged as low risk of bias, 45.4% were judged as uncertain risk of bias and 46.3% as high risk of bias. Individually, the attrition bias domain was the most judged as high risk of bias and the selection bias domain was the most judged as uncertain risk of bias. When stratified by year of implementation of the study and features related to the outcome was found significant difference in the global risk of bias. Compared to the result of global risk of bias judged initially, inclusion and exclusion criteria in the domains of performance, detection and attrition significantly altered the proportion of studies with low, high and uncertain risk of bias. The global risk of bias of randomized controlled trials of pharmaceutical interventions is much lower than ideal. Therefore authors should improve issues related to both the study design and the quality of reporting. The sensitivity of the tool through the inclusion and exclusion criteria shows the need for explicit determination of specific criteria for this type of study allowing a suitable trial by the authors of a systematic review.

Keywords: Bias, Randomized Controlled Trials as Topic, Selection bias, Publication bias, Pharmaceutical care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Vieses e onde podem ocorrer em um ensaio controlado randomizado.....	20
Quadro 1. Abordagem para avaliação resumo do risco de viés para cada desfecho dentro de um estudo e através de vários estudos.....	22
Figura 2. Fluxograma para avaliação do risco de viés no domínio viés de seleção.	48
Figura 3. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de detecção.	50
Figura 4. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de atrito...	51
Figura 5. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de retalo.	53
Figura 6. Distribuição dos estudos segundo ano de publicação.....	57
Figura 7. Classificação dos desfechos em Econômicos, Clínicos, Humanísticos e Variáveis de Processo.....	59
Figura 8. Risco de viés global dos estudos de intervenções farmacêuticas.....	60
Figura 9. Risco de viés nos domínios e risco de viés global.....	60
Figura 10. Frequência de estudos em relação a porcentagem de perda de participantes ou dados no domínio viés de atrito.	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos estudos conforme país de realização.....	56
Tabela 2. Relação de variáveis contínuas.	57
Tabela 3. Definição dos desfechos pelos autores dos estudos.....	58
Tabela 4. Critérios utilizados para escolha do desfecho para avaliação do risco de viés.....	58
Tabela 5. Classificação dos desfechos escolhidos para julgamento do risco de viés.	59
Tabela 6. Risco de viés global e risco de viés nos domínios.....	61
Tabela 7. Frequência dos domínios com alto risco de viés entre os estudos que tiveram apenas um domínio julgado como alto risco de viés (N = 155).	62
Tabela 8. Relação das características dos desfechos com o cegamento dos avaliadores e o julgamento no domínio viés de detecção.....	64
Tabela 9. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e o ano de publicação dos estudos.....	67
Tabela 10. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e área geográfica e ano de publicação.	68
Tabela 11. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e outras variáveis....	69
Tabela 12. Alteração no risco de viés global após adição de novos critérios no domínio performance.....	70
Tabela 13. Alteração no risco de viés global após adição de novos critérios no domínio atrito.....	71
Tabela 14. Alteração no risco de viés global após retirada de critério no domínio detecção.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEPICT	Descriptive Elements of Pharmacist Intervention Characterization Tool
DP	Desvio padrão
ECHO	Economic, Clinical, Humanistic Outcomes
EPOC	Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
GRADE	Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
IC	Intervalo de Confiança
IIQ	Intervalo interquartil
ITT	Intention-to-treat

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	14
2.2	FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	16
2.3	FERRAMENTA RISCO DE VIÉS DA COLABORAÇÃO COCHRANE	18
2.3.1	O PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO E OCULTAÇÃO.....	22
2.3.2	CEGAMENTO.....	24
2.3.3	PERDA DE PARTICIPANTES/DADOS EM UM ESTUDO.....	27
2.3.4	NOTIFICAÇÃO SELETIVA DE DESFECHOS	30
2.3.5	OUTROS VIESES.....	31
2.3.5.1	RISCO DE VIÉS E FINANCIAMENTO DOS ESTUDOS.....	32
2.4	RISCO DE VIÉS AO LONGO DO TEMPO.....	34
2.5	LIMITAÇÕES DA FERRAMENTA <i>RISK OF BIAS</i>	35
2.6	DESFECHOS EM SAÚDE	39
2.7	QUALIDADE METODOLÓGICA EM ESTUDOS DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS.....	42
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL.....	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
4	METODOLOGIA.....	45
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	45
4.2	COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS E JULGAMENTO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIOS.....	45
4.2.1	DOMÍNIO VIÉS DE SELEÇÃO.....	47
4.2.2	DOMÍNIO VIÉS DE PERFORMANCE	48

4.2.3	DOMÍNIO VIÉS DE DETECÇÃO.....	49
4.2.4	DOMÍNIO VIÉS DE ATRITO.....	50
4.2.5	DOMÍNIO VIÉS DE RELATO.....	52
4.2.6	DOMÍNIO OUTROS VIESES.....	53
4.3	CORRELAÇÃO DE FATORES COM RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	54
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
5	RESULTADOS.....	56
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS.....	56
5.2	RISCO DE VIÉS.....	60
5.3	ANÁLISE BIVARIADA.....	66
5.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	70
6	DISCUSSÃO.....	73
7	CONCLUSÕES.....	85
	REFERÊNCIAS.....	86
	APÊNDICE A.....	101
	APÊNDICE B.....	104

1 INTRODUÇÃO

Serviços farmacêuticos clínicos consistem, geralmente, em intervenções de saúde complexas, as quais compreendem a interação de muitos componentes, os quais, em combinação ou isolados, geram o poder da intervenção (1,2).

Muitos ensaios controlados que utilizam como intervenção os serviços farmacêuticos têm sido publicados e a necessidade de caracterizá-los culminou na criação do projeto DEPICT (*Descriptive Elements of Pharmacist Intervention Characterization Tool*). Este projeto é uma iniciativa multicêntrica iniciada em 2012 e caracteriza-se pela elaboração de um instrumento reprodutível contendo 11 domínios e 146 itens, útil para descrever detalhadamente os componentes das intervenções farmacêuticas realizados como parte dos serviços farmacêuticos (3). Colaboradores que estudam a aplicação e aprimoramento desta ferramenta tinham como um de seus objetivos identificar quais componentes das intervenções farmacêuticas, caracterizados pelo DEPICT, possuem relação com obtenção de desfechos positivos em saúde (4).

Apesar de ensaio controlado randomizado ser o padrão ouro para o desenvolvimento de pesquisa com seres humanos, esse tipo de estudo é muito propenso a vieses (5).

Para a utilização de estudos em revisões sistemáticas e meta-análises dentro de um conceito mais amplo de Saúde Baseada em Evidências, a avaliação da qualidade dos ensaios controlados randomizados se faz necessária à medida que pode levar a sua inclusão ou exclusão e a diferentes interpretações dos resultados a depender das limitações encontradas.

Dentro das limitações que garantem a validade interna de um estudo, viés ou erro sistemático pode ser definido como qualquer tendenciosidade na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz a conclusões que sistematicamente tendem a se distanciar da verdade (6).

Dentre as várias metodologias empregadas para avaliação da qualidade metodológica, o *Risk of Bias* é uma ferramenta criada com o objetivo de medir o risco de viés nos ensaios controlados randomizados. Elaborada pela Colaboração Cochrane entre 2005-2007, esta ferramenta permite uma avaliação crítica das

limitações contidas em cada um dos seis domínios. Segundo a Colaboração, a possibilidade da discussão de cada domínio independentemente e o apoio em evidências científicas justifica a sua superioridade em relação as ferramentas que utilizam escalas e *scores* para avaliar a qualidade metodológica (5,7).

Considerando que a qualidade metodológica dos estudos e a presença de vieses está diretamente relacionada à qualidade da produção de evidências em saúde, este projeto tem como objetivo analisar o efeito da utilização da ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane nos ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas que fazem parte da base do DEPICT.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Qualidade é um conceito multidimensional que pode estar relacionado à concepção, realização e análise de um julgamento, relevância clínica ou qualidade no relato (8). A validade de um estudo está diretamente relacionado a duas dimensões, validade interna e externa. A validade externa de um estudo pode ser demonstrada pelo seu grau de aplicabilidade ou generalização e precisão dos resultados. A aplicabilidade depende do propósito ou finalidade ao que o estudo se propõe e depende menos da avaliação da validade interna. A precisão dos resultados depende do número de participantes em relação ao número de eventos do desfecho estudado, ou seja, o cálculo do tamanho da amostra para garantir a precisão nos resultados. Porém, mesmo que o tamanho amostral para testar determinada hipótese esteja correto, se este estudo apresentar algumas limitações metodológicas sua validade interna será considerada fraca o que pode comprometer a confiabilidade dos resultados (9).

A validade interna diz respeito a se o estudo responde a uma questão da pesquisa de forma apropriada, ou seja, livre de vieses (5,9).

Viés ou erro sistemático pode ser definido como qualquer tendenciosidade na coleta, análise de dados, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz a conclusões que sistematicamente tendem a se distanciar da verdade (6). Ou seja, mesmo que alguns parâmetros do estudo sejam alterados, como o tamanho da população por exemplo, os erros relacionados a validade interna deste estudo continuarão a enviesar os resultados (5).

O ensaio controlado é considerado padrão de excelência entre todos os métodos de investigação clínica pois é capaz de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro para esclarecer uma relação entre causa e efeito entre dois eventos (10,11). Porém, embora ensaios controlados randomizados sejam a melhor evidência disponível para mensurar a eficácia de intervenções em saúde está comprovado que a qualidade metodológica dos

estudos, testado pela presença de vieses, tem influência na estimação do efeito da intervenção testada (12).

Falha em algum ponto do processo metodológico tem sido caracterizado como possível fator de subestimação ou superestimação do efeito da intervenção. Em um levantamento realizado por Jüni *et al.* mostrou que ensaios controlados que testaram o efeito do tratamento em populações com infarto do miocárdio, população perinatal, entre outras condições, demonstraram que uma inadequada alocação, resultado de uma randomização aberta, foi associada com alteração da estimação do efeito da intervenção (13–15). Critérios relacionados a perda de participantes, como a exclusão destes por falta de adesão a algum tratamento, também foi associado uma maior estimação do efeito da intervenção (16–18).

Estudos empíricos têm demonstrado que a falta de cegamento em ensaios controlados randomizados também se associa com uma superestimação do efeito da intervenção (19). A detecção de notificação seletiva ou o relato incompleto de desfechos também está associado à alteração na magnitude da estimação do efeito da intervenção (20).

A ausência da avaliação da qualidade metodológica de ensaios controlados incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises pode levar a conclusões errôneas a respeito de perguntas que podem definir tratamentos e políticas de saúde. Em uma meta-análise de ensaios controlados que compara a heparina de baixo peso molecular com tratamento padrão com heparina, para trombopprofilaxia em pacientes cirúrgicos, Nurmohamed *et al.*, encontrou uma diminuição significativa de 21% no risco de eventos tromboembólico a favor da heparina de baixo peso molecular ($p=0,012$). Quando foram excluídos das análises os ensaios controlados classificados como de baixa qualidade metodológica, não foi encontrado diferença significativa entre as duas heparinas. Os autores concluem então, que a superioridade da heparina de baixo peso molecular não é convincente para trombopprofilaxia em pacientes cirúrgicos (21).

Um problema chave para avaliação metodológica de ensaios controlados é a falha no relato das informações sobre o estudo. Frequentemente estudos apresentam uma baixa pontuação nas escalas metodológicas, porque muitos critérios metodológicos não puderam ser avaliados devido à forma inadequada em que o estudo foi escrito.

Neste contexto, em 1996, surgiram as recomendações CONSORT caracterizadas por um conjunto de recomendações baseadas em evidências para reportar adequadamente estudos controlados aleatorizados (22). Altman *et al.* publicou um estudo explicativo para facilitar o entendimento e divulgar as recomendações (23). Atualizada em 2010, as recomendações CONSORT oferecem aos autores um modelo padronizado sobre como escrever adequadamente os resultados de um ensaio controlado randomizado, com a intenção de proporcionar uma apresentação completa e transparente, que facilita a interpretação e a análise crítica. Atualmente existem várias organizações também com este objetivo. A rede EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) composta por um grupo internacional de pesquisadores, a partir de 2006, publicou uma série de listas de verificação para diferentes desenhos de estudos, com o intuito de guiar os autores a como escrever seus manuscritos (24).

Porém, embora haja uma tendência de melhoria na qualidade de como reportar adequadamente estudos controlados randomizados ao longo do tempo, a qualidade de como os resultados são descritos atualmente ainda está abaixo de um nível aceitável (25).

2.2 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Considerando que o ensaio controlado randomizado é a matéria-prima de revisões sistemáticas, falhas na condução dos estudos podem levar a estimativas tendenciosas no efeito da intervenção, que poderá subestimar ou superestimar os resultados de revisões sistemáticas e impactar nas decisões clínicas e políticas de saúde. Alguns tipos de vieses podem impactar seriamente nas conclusões de uma revisão sistemática (11,26).

Foram propostas muitas ferramentas para avaliar a qualidade dos estudos a fim de utilizá-las no contexto das revisões sistemáticas. A maioria das ferramentas está no formato de escalas que geram uma pontuação final ou no formato de listas de verificação (*checklist*) (8). Estas pontuações de qualidade podem ser utilizadas como um limiar de classificação para a inclusão do estudo em uma revisão, como um fator de ponderação na análise estatística, ou como seqüência de inclusão em uma meta-análise cumulativa (27).

Contudo, a literatura mostra que as escalas que avaliam a qualidade metodológica dos ensaios controlados também possuem suas limitações. As escalas e scores variam consideravelmente na sua abrangência e complexidade. Além disso, diferentes escalas produzem resultados discordantes (8).

No trabalho de Moher *et al.* foram identificadas 25 escalas de qualidade em estudos que utilizavam alguma ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de ensaios controlados. Foi constatado que, na maioria das escalas, faltava uma base teórica e que essas ferramentas tinham objetivos pouco claros. As escalas se diferenciavam entre si em quase todos os aspectos: como e porque os itens foram selecionados para inclusão, número de itens, abrangência, tamanho, complexidade e o peso atribuído a cada domínio relevante (12,28).

No estudo de Olivo *et al.*, foram avaliados 105 ensaios controlados randomizados que utilizavam algum tipo de avaliação da qualidade metodológica. Os autores também concluíram que a maioria das escalas não são adequadamente desenvolvidas e não garantem a validade e confiabilidade dos estudos (29).

Confirmando a inconsistência de várias ferramentas que avaliam a metodologia dos estudos, Jüni *et al.* em 1999, repetindo o ensaio de Nurmohamed *et al.*, avaliou a eficácia da heparina de baixo peso molecular (HBPM) em 17 artigos. O autor realizou a aplicação de 25 escalas diferentes de qualidade metodológica com o intuito de detectar diferença nos resultados de qualidade. Assim como no ensaio original, considerando todos os artigos avaliados a heparina de baixo peso molecular apresentou uma superioridade na profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes cirúrgicos. Porém, estratificando os ensaios pelos resultados de qualidade metodológica nas diferentes escalas, os resultados foram muito heterogêneos. Para 6 escalas, os artigos considerados de baixa qualidade mostraram resultados mais favoráveis para a HBPM do que os artigos de alta qualidade. Inversamente, para outras 7 escalas, os artigos considerados de alta qualidade apresentaram efeito mais favorável a HBPM. Para as 12 escalas restantes, o efeito da HBPM teve semelhante estimativa de efeito tanto para os artigos de alta qualidade quanto para os artigos de baixa qualidade. Os autores concluem que as escalas disponíveis para identificação de artigos de alta qualidade são problemáticas e que os critérios de qualidade deveriam ser avaliados individualmente e sua influência no efeito da intervenção deve ser melhor explorada (12). Em outro estudo onde foram aplicadas

várias ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de ensaios controlados que testavam exercícios fisioterapêuticos como intervenção concluiu que as diferentes ferramentas utilizadas geravam diferentes resultados na revisão sistemática. Os autores sugerem que deveriam ser criadas escalas específicas para intervenções não farmacológicas (30).

2.3 FERRAMENTA RISCO DE VIÉS DA COLABORAÇÃO COCHRANE

Antes da criação da ferramenta *Risk of Bias*, os autores das revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane utilizavam-se de uma variedade de ferramentas para julgar a qualidade dos ensaios incluídos. Porém, uma das dificuldades encontradas era a inconsistência dessas abordagens. Muitas não eram baseadas em evidências e as ferramentas baseadas em escalas e scores eram consideradas inadequadas para uma interpretação clara dos estudos (26,31).

Em 2005, A Colaboração Cochrane iniciou o desenvolvimento de uma nova estratégia para abordar a qualidade metodológica de ensaios controlados randomizados, culminando, em 2007, no surgimento da ferramenta *Risk of Bias*, contida no manual de revisões sistemáticas *Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. (Higgins & Green 2011).

Neste manual, o grupo Cochrane não recomenda o uso de escalas para avaliar o risco de viés em suas publicações. O grupo afirma que, ainda que essas escalas ofereçam simplicidade na aplicação, geralmente não estão apoiadas em evidências científicas (32,33). Justificam que algumas escalas, como a desenvolvida por Jadad *et al.* (34), possuem forte ênfase na publicação mais do que na realização do estudo e não abrange um dos vieses mais importantes em ensaios randomizados que é a ocultação da distribuição da sequência aleatória (7).

Uma outra crítica que a Colaboração faz é na utilização do conceito “qualidade metodológica”. A expressão “avaliação da qualidade metodológica” tem sido utilizada amplamente no contexto das revisões sistemáticas para se referir a avaliação crítica dos estudos incluídos. O termo indica o grau em que os autores realizaram a sua investigação, com os padrões mais altos possíveis. Mas em muitas situações o cegamento dos participantes e profissionais do cuidado não é considerado prático ou possível. Nesta condição poderia ser inapropriado considerar

estes estudos como de “qualidade deficiente”, mas isso não significa que estejam livres de vieses.

Por outro lado, a Cochrane considera que, ainda que o ensaio tenha cumprido os mais altos padrões é possível que ainda assim exista um risco de viés importante, advindo, por exemplo, do próprio desenho do estudo. Além disso, a colaboração afirma que uma consideração chave que deve nortear as conclusões de uma revisão sistemática é o grau em que se deveria acreditar nos resultados incluídos, e o risco de viés vem de encontro a essa interrogante. Sendo assim, a Colaboração Cochrane não recomenda ferramentas que classificam os estudos como de alta ou baixa qualidade. Ao invés, recomenda que se detecte a presença ou não de um risco de viés que pode ou não enviesar os resultados superestimando ou subestimando os mesmos, ou seja, o grau de confiabilidade desses resultados (7).

Um estudo recentemente publicado avalia a utilização da metodologia da Colaboração Cochrane. Hopewell *et al.* avaliou como era acessada a qualidade metodológica dos ensaios controlados randomizados incluídos em 200 revisões sistemáticas de intervenções em saúde, publicados entre janeiro e março de 2012. Foi avaliado em cada revisão, qual método era utilizado e como o resultado da utilização desses métodos era incorporado aos resultados da intervenção a ser testada. Os resultados demonstraram que 20% das revisões que utilizavam uma metodologia que não era da Colaboração Cochrane falharam na descrição do método e 39% destes não publicaram os resultados dessa avaliação. Foi possível a avaliação dos resultados individuais do risco de viés em 154 das 200 revisões. A média de ensaios controlados considerados de alto risco de viés por revisão foi de 50%. Ainda, desses, apenas 56% incorporaram o risco de viés na interpretação dos resultados ou no resumo e 41% incorporaram a interpretação do risco de viés na conclusão do estudo. Com relação as meta-análises incluídas na revisão apenas 11% incorporaram o risco de viés na sua análise estatística. Os autores concluem que as revisões que utilizam a metodologia Cochrane possuem uma melhor qualidade no reporte que as que utilizam outra metodologia. E que em geral, independente da ferramenta utilizada as revisões falham na interpretação do risco de viés nas análises estatísticas e na conclusão do resultado da intervenção (35).

A ferramenta recomendada pela Colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés não é uma escala e nem uma lista de verificação. É uma avaliação baseada

em seis domínios, nas quais a avaliação é realizada individualmente dentro de cada domínio e envolvem: o viés de seleção composto pela avaliação da randomização e ocultamento da sequência aleatória; viés de performance onde é avaliado o cegamento dos participantes e dos profissionais envolvidos na intervenção; viés de detecção onde é avaliado o cegamento dos avaliadores dos desfechos; viés de atrito onde são avaliados a perda de participantes/dados; viés de relato onde é avaliado a notificação seletiva de desfechos; e outros vieses (9). A **Figura 1** mostra onde os vieses podem ocorrer em um ensaio controlado randomizado. A presença de vieses em um estudo pode alterar a magnitude e direção da estimativa do efeito da intervenção. Há na literatura evidências que suportam e quantificam a associação de cada domínio com possível estimativa do efeito da intervenção, constituindo então as bases para a ferramenta da *Risk of Bias* da Cochrane. Os domínios são julgados e classificados individualmente como de Baixo Risco, Alto risco e Risco Incerto de viés. Os critérios para o julgamento individual de cada domínio consta no Manual da Cochrane (Tabela 8.5.c de *Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. (7)) e há uma versão traduzida para o português de autoria dos Colaboradores da Cochrane do Brasil de onde foram retiradas os termos traduzidos para o português (5).

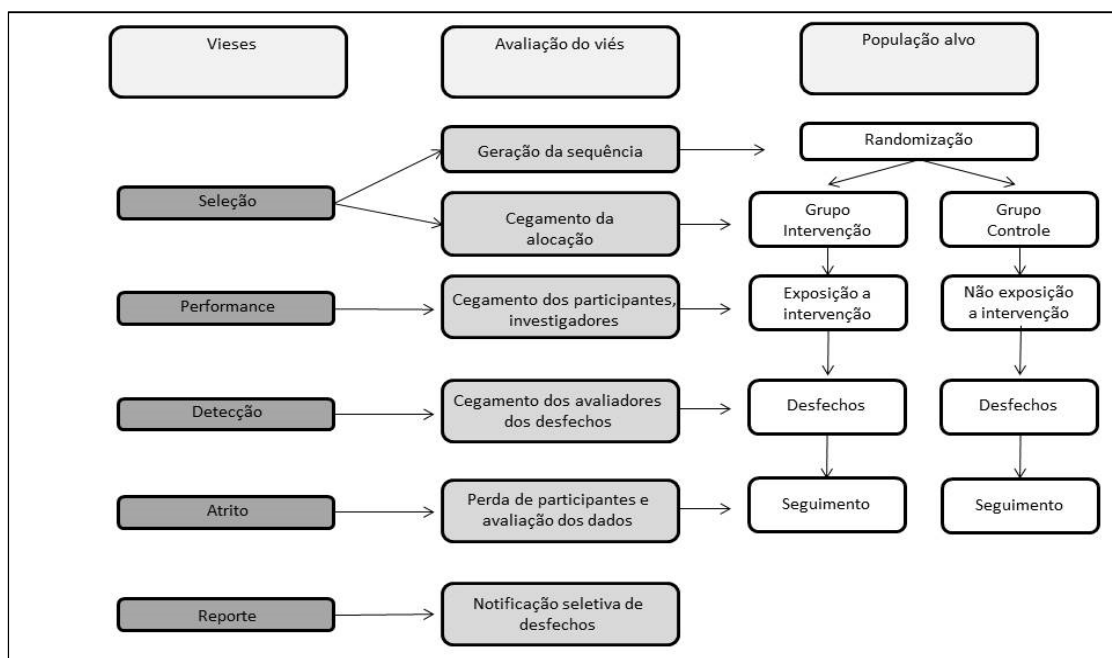


Figura 1. Vieses e onde podem ocorrer em um ensaio controlado randomizado.

Fonte: adaptado do estudo de Hartling *et al.* (2012) (36).

O julgamento do risco de viés dentro de um estudo pode apresentar resultados diferentes a depender do desfecho de interesse a ser analisado. Para os domínios que avaliam o cegamento e perda de participantes ou dados o risco de viés pode apresentar diferentes resultados para diferentes desfechos. Portanto os pesquisadores não deveriam supor que o resultado do risco de viés é único para todos os desfechos. Também é recomendado que os autores das revisões também elenquem quais domínios são mais relevantes para o julgamento a depender do desfecho escolhido. Por exemplo, para desfechos subjetivos como dor, os revisores podem julgar como importante que no estudo tenha sido realizado o cegamento dos participantes (7).

A Colaboração Cochrane recomenda que o risco de viés deve ser avaliado por estudo e não por artigo publicado. Isso porque mesmo que um estudo tenha vários artigos publicados eles compartilham do mesmo método. O risco de viés global de um estudo será classificado como baixo risco quando todos os domínios são julgados como de baixo risco de viés; será considerado como de risco incerto de viés quando um ou mais domínios são classificados como de risco incerto; e quando um ou mais domínios são julgados como de alto risco de viés este estudo será considerado como de alto risco viés. Considerando que uma revisão sistemática compreende a inclusão de vários estudos, essa será considerada como baixo risco de viés quando as informações dos resultados da revisão advém de estudos que em sua maioria foram julgados como baixo risco de viés. A revisão será considerada como de risco incerto de viés quando a maioria das informações advém de estudos risco incerto de viés. E será julgada como de alto risco de viés quando a proporção de informações advindas de estudos com alto risco de viés podem afetar a interpretação dos resultados. As abordagens possíveis para a interpretação do risco de viés em um estudo (considerando a avaliação em um desfecho específico) e através dos estudos incluídos uma revisão sistemática constam no **Quadro 1**.

Quadro 1. Abordagem para avaliação resumo do risco de viés para cada desfecho dentro de um estudo e através de vários estudos.

Risco de Viés	Interpretação	Dentro de um estudo	Através dos estudos
Baixo Risco de Viés	Viés plausível e incapaz de alterar seriamente os resultados	Baixo Risco de Viés em todos os domínios	A maioria das informações advém de estudos com baixo risco de viés
Risco Incerto de Viés	Viés plausível que pode gerar alguma dúvida sobre os resultados	Risco incerto de viés para um ou mais domínios	A maioria das informações advém de estudos com risco incerto de viés
Alto Risco de Viés	Viés plausível que enfraquece seriamente a confiança nos resultados	Alto risco de viés para um ou mais domínios	A proporção de informações advindas de estudos com alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados

Fonte: adaptado do Tabela 8.7.a Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (9).

2.3.1 O PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO E OCULTAÇÃO

O principal objetivo de se realizar uma randomização é assegurar que os participantes tenham a mesma chance de receber uma intervenção. A introdução de um viés de seleção ocorre quando a distribuição da sequência puder ser prevista de alguma maneira. A sequência de randomização pode ser facilmente prevista quando os participantes são distribuídos por alternância ou ordem de atendimento, por data de nascimento ou por número do registro de atendimento.

A ocultação da sequência de números aleatórios quando estes são gerados também é um fator importante para evitar que a sequência não possa ser prevista. Ocultação de alocação evita que pesquisadores, inconscientemente ou intencionalmente, influenciem quais participantes serão selecionados em um determinado grupo de intervenção (23). Mesmo que a randomização se faça de maneira adequada, como a geração de uma lista de números randômicos, se a

sequência desses números forem expostos de alguma maneira a distribuição aleatória ainda pode ser prevista (9,37).

Para evitar o viés de seleção e garantir uma randomização adequada um dos métodos mais utilizados é a geração da sequência de números randômicos por um computador. Para garantir a ocultação da sequência aleatória os estudos comumente utilizam envelopes selados e opacos ou realizam o processo de randomização e distribuição da sequência por uma central ou pesquisadores externos ao estudo (37).

Tipos de randomização específicos podem requerer uma atenção especial quanto ao risco de viés. A randomização por blocos em ensaios não cegados pode facilitar a previsão da distribuição da sequência aleatória. A randomização por blocos consiste na divisão dos participantes a fim de garantir uma proporção pré-determinada de participantes em cada grupo, por exemplo divisão de 50% para grupo controle e 50% para grupo intervenção ou 80% para grupo intervenção e 20% para grupos controle (37). Quando há uma falta de ocultamento do estudo há uma possibilidade de previsão das futuras atribuições com certeza em 25 a 50% de todas as futuras atribuições. E quanto maior o tamanho dos blocos a serem distribuídos maior a possibilidade de previsão e portanto de insucesso na ocultação da sequência. Em uma situação em que não é possível o ocultamento, o uso de blocos de tamanho variável e o grande número de blocos, pode diminuir o risco da previsão da sequência (9,37).

O método de minimização tem sido sugerido como uma alternativa para randomização simples. O objetivo da minimização é equilibrar os grupos de intervenção e controle com relação a fatores prognósticos (38). Inicialmente é realizada uma randomização simples, na qual os participantes são alocados diretamente nos grupos de intervenção e controle, sem etapas intermediárias, seguida de uma análise das características dos grupos a fim de distribuir os futuros participantes de modo a equilibrar os grupos com relação as características estudadas ou diminuir as diferenças detectadas (39). O uso de minimização de maneira geral é considerado de baixo risco de viés para o domínio de geração da sequência. No entanto, em ensaios não cegados, é possível prever facilmente a atribuição se o método de minimização é conhecido podendo gerar um risco de viés considerável (9).

Na randomização por *cluster* um grupo de participantes é aleatoriamente distribuído para grupos controle e intervenção. A randomização pode acontecer a nível do profissional que vai realizar a intervenção, por exemplo, o médico do cuidado ou outro profissional da saúde como o farmacêutico. Também pode ocorrer a nível de estrutura física de estabelecimento como diferentes hospitais, farmácias e casas de cuidado. Puffer *et al.* revisaram 36 estudos que utilizaram a randomização por *cluster*, e encontraram possível viés de recrutamento em 39% dos estudos (40). No caso de locais ou profissionais do cuidado serem randomizados, há um risco de viés de seleção dos pacientes se o pesquisador que vai realizar a seleção já sabe quais locais/profissionais são do grupo controle e quais são intervenção. O responsável pela seleção pode influenciar o processo selecionando participantes mais aptos a responderem a intervenção no grupo intervenção e o contrário no grupo controle.

2.3.2 CEGAMENTO

Cegamento refere-se ao processo pelo qual os participantes do estudo, os profissionais relacionados a intervenção e avaliadores dos desfechos são mantidos de forma a desconhecer as atribuições de intervenção após a inclusão e randomização dos participantes (9). Com cegamento efetivo, os resultados podem ser atribuídos à própria intervenção e não sofrem influência do comportamento dos participantes, profissionais do cuidado ou dos avaliadores dos desfechos quando se conhece a alocação dos participantes.

A falta de cegamento dos participantes do estudo pode enviesar os resultados dos desfechos, em especial os autorrelatados. Participantes do grupo intervenção podem se sentir mais motivados e apresentar uma tendência maior de produzir resultados positivos. Enquanto que participantes do grupo controle podem se sentir menos motivados e apresentar piores resultados do que se não tivessem consciência em qual grupo foram alocados. Inclusive a falta de cegamento também pode impactar no abandono dos participantes em um estudo (39).

Efeito Hawthorne também é muito citado em estudos onde o cegamento dos participantes não foi possível. Este efeito considera que os indivíduos podem

apresentar uma tendência a mudarem seu comportamento, porque estão sob observação e são alvos de interesse e atenção especial, independente da natureza específica da intervenção que estão recebendo (39). Por exemplo, participantes do grupo controle podem apresentar valores mais favoráveis em relação ao desfecho adesão a uma terapia do que se não estivessem participando de um estudo.

A falta de cegamento dos profissionais envolvidos com a intervenção também pode introduzir um viés de performance. Um profissional envolvido no trabalho pode alterar o atendimento e a atenção prestada se sabe a qual grupo determinado participante pertence (9). Um farmacêutico que atua em ambos grupos intervenção e controle e que acompanha a farmacoterapia de uma paciente através de ligações telefônicas pode ter um maior empenho em contactar um paciente no grupo intervenção do que no grupo controle. Fato que pode gerar impacto tanto em diferença de condutas quanto em perda de seguimento entre os grupos. Também, o entusiasmo por intervenções inovadoras, como por exemplo seguimento farmacoterapêutico, pode ser transferido ao paciente e ocasionar sua mudança de atitude, aumentando a adesão do paciente (39).

O cegamento do avaliador dos desfechos também diminui o risco de viés de um estudo. A falta de cegamento do profissional avaliador é especialmente importante quando são medidos desfechos subjetivos que dependam de uma interpretação e julgamento do investigador. Em ensaios controlados randomizados a falta de cegamento ou a falta de clareza ao reportar o cegamento foi responsável por uma superestimação do efeito da intervenção em 13% (odds ratio 0.87; ICC 0,79-0,96). Entre os estudos com desfechos subjetivos a falta de cegamento introduziu uma superestimação do efeito em 22%, enquanto para desfechos objetivos a estimativa foi 8% (41). Para desfechos objetivos o cegamento do avaliador pode apresentar-se menos importante já que é menor a possibilidade de interferência deste na interpretação e produção dos resultados (42). Segundo Escosteguy *et al.*, há que se ter cuidado no julgamento da importância do cegamento pois mesmo em desfechos aparentemente bem definidos há o risco do enviesamento do resultado. No infarto agudo do miocárdio, há muitas vezes a necessidade do julgamento clínico em casos limítrofes na definição da ocorrência do evento. Se o cegamento não foi realizado, poderia haver uma tendência do avaliador a direcionar o diagnóstico final a favor ou contra a ocorrência do evento (39).

É possível atingir um cegamento satisfatório em um estudo através do uso de placebos em testes que avaliam intervenções farmacológicas (37). Porém em intervenções não farmacológicas isso se torna mais difícil. Uma diferença grande de conduta dos profissionais do cuidado entre intervenção e controle, mesmo que o participante inicialmente tenha sido cegado de seu grupo atribuído, pode fazer com que o paciente consiga perceber em qual grupo foi alocado. Ainda no contexto de intervenções não farmacológicas pode ser mais difícil ainda o cegamento dos profissionais relacionados com a intervenção já que geralmente nesses estudos são testados serviços e não produtos em saúde.

Dentro dos três níveis de cegamento expostos acima o cegamento do avaliador parece o mais factível em intervenções não farmacológicas. Mas para isso o estudo deve dispor de um profissional qualificado para medir os desfechos objetos do trabalho sem ter conhecimento dos grupos a quais pertencem os participantes.

Em um estudo o cegamento pode ocorrer em diversos níveis. Os principais envolvidos passíveis de cegamento são os participantes, profissionais que atuam diretamente na intervenção, avaliadores dos desfechos e estatísticos. Algumas literaturas trazem um conceito fechado de cegamento, geralmente identificados como simples, duplo ou triplo-cego, porém, essas definições variam entre autores (39,43). Dos Reis *et al.* considera o termo simples cego quando somente os pacientes não sabem o tratamento que estão recebendo; duplo-cego, quando o pesquisador e o paciente não sabem o tratamento que cada paciente está recebendo; e triplo-cego, quando, além do pesquisador e do paciente, quem analisa os resultados desconhece o tratamento (43), Escosteguy considera que duplo-cego refere-se àqueles ensaios nos quais nem o paciente nem aqueles responsáveis pela assistência prestada e nem os responsáveis pela avaliação conhecem qual o tratamento que ele está recebendo. Justifica que, como geralmente os profissionais que realizam a intervenção são também os avaliadores dos desfechos do estudo, então o termo duplo-cego quando utilizado sugeriria o cegamento nos três níveis (39).

Neste contexto, a Cochrane alerta que esses termos muitas vezes podem ser utilizados em significados diversos e a falta de clareza na utilização deve ser considerado como um risco de viés. Devereaux *et al.* relata também que os livros didáticos variam muito em suas interpretações e definições destes conceitos (44).

Um estudo sobre a qualidade do relato de ensaios randomizados indexados no PubMed em 2006 mostrou que 41% das publicações não relataram detalhes de qualquer cegamento; 26% forneceram detalhes específicos de cegamento; e os 33% restantes simplesmente utilizaram os termos "cegos", "simples-cego" ou "duplo-cego", sem fornecer mais detalhes (25). Montori, *et al.* afirma que a terminologia usada frequentemente para relatar o cegamento em artigos publicados de ensaios controlados randomizados é confusa (45). Analisando estes ensaios controlados, o autor conclui que a maioria dos estudos só utiliza os termos simples-cego e duplo-cego, e não descrevem informações aprofundadas de quem realmente foi cegado e se o cegamento foi efetivo.

2.3.3 PERDA DE PARTICIPANTES/DADOS EM UM ESTUDO

Ensaio controlado randomizado frequentemente apresenta perda do seguimento de uma parte dos participantes assim como também podem apresentar perda de dados em um determinado desfecho sem necessariamente haver perda de participantes. Muitas vezes, alguns participantes são excluídos da análise de ensaios controlados randomizados, seja por perda de seguimento sem obtenção de resultados, ou porque houve algum desvio do protocolo, não recebimento da intervenção, falta de cumprimento ou inelegibilidade. O manejo inadequado desses dados faltantes na análise pode causar viés substancial nas estimativas de efeito de tratamento, porém, a escolha do tipo de análise dos resultados pode diminuir o risco de viés dentro de um estudo.

Uma análise comumente utilizada em ensaios controlados é a exclusão dos dados dos participantes que perderam o seguimento, se retiraram ou abandonaram o estudo. Esse método pode ser chamado de análise por protocolo e rege-se pela atribuição e o recebimento de um tratamento particular. Seu principal problema é a possível não comparabilidade das características dos participantes que permaneceram nas análises finais. Na análise de como tratar (*as treated*), os dados são analisados de acordo com o tratamento que os participantes receberam no final do ensaio, ou seja, se houve desvio no protocolo e o paciente que estava no grupo intervenção não recebeu a intervenção, este participante será considerado como do

grupo controle nas análises finais. Inversamente a este método, a análise por intenção de tratar (*intention-to-treat* ou ITT) baseia-se somente na atribuição do tratamento, e independe se na prática o participante efetivamente recebeu a intervenção ou não (46,47). Segundo Wright *et al.* (2003) esta análise mantém a comparabilidade das características dos participantes entre os grupos. Além disso, ele produz resultados que refletem a realidade na medida em que, dentro do âmbito da prática clínica de rotina, alguns doentes podem não aderir ao regime terapêutico ou podem retirar-se do estudo (48).

Uma observação importante é que somente a utilização do termo por intenção de tratar não é indicativo de que o estudo está livre de vieses. Alguns ensaios utilizam o termo por intenção de tratar de maneira equivocada sendo que apesar de se utilizarem do termo, na prática é verificado que foi feita uma análise por protocolo, ou foi realizada somente com os participantes que realmente receberam a intervenção. Sendo assim, o manual Cochrane recomenda cautela em aceitar como adequada a metodologia de análise dos dados faltantes quando não há uma descrição detalhada sobre como foram feitas as análises (49).

A análise por intenção de tratar tem sido a preferida, pois garante a manutenção dos grupos aleatórios e avalia o tratamento no mundo real, com suas imperfeições. Porém, é necessário saber o que ocorreu com os participantes que não completaram o tratamento, ou seja, qual o motivo que levou a perda de dados, assim como se houve cruzamento entre os grupos, e a dimensão desses fatos, o que também pode ser responsável pela introdução de vieses (39). Se essa perda foi ao acaso, ou seja, não está relacionada com a intervenção a análise considerando a exclusão dos participantes ou dados pode ser considerada. Se os motivos de perdas estão relacionados com a intervenção, ou seja, não são ao acaso, os métodos mais apropriados seriam a imputação dos dados faltantes (49). Técnicas de imputação têm como objetivo criar um conjunto de dados completo e a escolha do método adequado estará intimamente ligado ao motivo de perda de dados nos estudos, ou seja, se a perda está distribuída ao acaso ou não (20,50). A imputação dos dados faltantes pode se dar com a substituição de valores, tratando-os como se fossem observados, por exemplo, última observação realizada (*LOCF-last observation carried forward*), imputando um resultado assumindo o pior ou melhor cenário, imputando a média, imputando com base em valores previstos em uma análise de

regressão (7). A imputação de dados considerando o melhor cenário consiste em assumir que todos os participantes com os resultados faltantes no grupo intervenção tiveram resultados favoráveis, e todos aqueles com resultados faltantes no grupo controle tiveram resultados desfavoráveis. O pior cenário seria o inverso (51). Os dados também podem ser imputados assumindo o fato de que estes foram imputados com incerteza, por exemplo, imputação múltipla e imputação simples (7).

Uma diferença na proporção de perdas entre os grupos intervenção e controle também pode ser um indicativo de que as perdas podem estar relacionadas a intervenção a ser testada e por isso, também pode ser um parâmetro importante para o julgamento do viés de atrito.

A definição de um limite de corte para a porcentagem de perda de participantes é bastante controverso na literatura e historicamente muitas literaturas sugerem arbitrariamente um limite de corte para perda significativa de dados em um ensaio controlado. Guyatt *et al.* aponta que a limitação de uma porcentagem de perdas deve ser relacionada à frequência do desfecho a ser medido no estudo. Por exemplo, a perda de seguimento de 5% em ambos os grupos de intervenção e controle implicaria pouca ameaça de viés, se as taxas de eventos foram de 20% e 40% nos grupos de intervenção e controle, respectivamente. Já se a frequência do evento fica em torno de 2 e 4%, então a preocupação com uma perda acima de 5% deve ser muito maior (52).

Alguns estudos de simulações testaram o impacto nos resultados de diferentes métodos estatístico para a inclusão de dados faltantes e trazem algumas considerações importantes (48,53). Concluem que não há uma regra geral de como realizar as análises dos dados perdidos que se aplique em todos os casos. Afirma ainda, que quanto maior a perda de dados maior a dificuldade de encontrar uma estratégia adequada. O método estatístico escolhido para análise dos dados faltantes deve ter uma força estatística suficiente e a não deve favorecer a intervenção a ser testada. Além disso, o aspecto clínico da condição de saúde a ser tratada e o prognóstico do curso dos desfechos entre grupos intervenção e controle não deve ter menos importância considerando que deve ser levado em conta na definição da estratégia estatística a ser utilizada e que essa estratégia deve ser pré-definida junto a metodologia do estudo e deve constar no protocolo (53).

2.3.4 NOTIFICAÇÃO SELETIVA DE DESFECHOS

O viés de notificação seletiva, de maneira geral, ocorre quando autores de um estudo relatam unicamente resultados benéficos e estatisticamente significativos e excluem os resultados estatisticamente não significativos ou prejudiciais. A notificação seletiva pode levar a imprecisões na estimativa de efeito, ou seja, uma suposição incorreta de que um tratamento é mais eficaz ou menos eficaz do que a verdadeira eficácia, onde resultados como neutros ou negativos não são relatados. O viés pode se traduzir na completa ausência de comunicação de um determinado desfecho ou pode ser o resultado de informações incompletas, que podem não ser incluídos em uma meta-análise (37).

Entre os tipos de notificação seletiva de desfechos são citados: o relato seletivo de apenas alguns resultados do estudo, quando nem todos os desfechos analisados são relatados; a comunicação seletiva de um resultado específico, quando um desfecho é medido e analisado em vários pontos ao longo do tempo, mas nem todos são publicados; ou quando a diferença entre as intervenções é relatada por um resultado, mas o desvio padrão não é relatado (54).

A notificação seletiva pode ficar mais evidente por exemplo em estudos que se utilizam da medida de desfechos autorrelatados pelos participantes (55). Um mesmo desfecho, por exemplo a adesão a medicamentos, pode ser medido por diversos instrumentos e o autor pode utilizar somente o instrumento com resultados favoráveis a intervenção para a publicação.

A seleção exclusiva de resultados significativos em detrimento do relato de resultados não significativos se apresenta como um problema frequente nos estudos (54). Estudos que relatam resultados positivos ou estatisticamente significativos são mais propensos a serem publicados ($p > 0,05$). Uma das maneiras recomendadas para a detecção deste tipo de viés é a comparação das informações contidas no protocolo do estudo com a posterior publicação dos resultados. Dwan *et al.* comparou as informações contidas em protocolos publicados no início do estudo com as publicações após o término dos estudos. O autor relata que 40-62% dos ensaios alteraram, introduziram, ou omitiram pelo menos um desfecho primário (56).

O estudo de Cham *et al.* comparou os protocolos de ensaios controlados randomizados aprovados pelo Canadian Institutes of Health Research (anteriormente o Conselho de Investigação Médica do Canadá) de 1990 a 1998, com as publicações subsequentes dos ensaios em periódicos. Dos 48 estudos incluídos que geraram 68 publicações, uma mediana de 31% (intervalo percentual de 5%-67%) dos desfechos medidos para avaliar a eficácia de uma intervenção e 59% (0% -100%) dos desfechos utilizados para avaliar danos de uma intervenção foram relatados de forma incompleta. Ainda os estudos com desfechos de eficácia com significância estatísticas tinham mais probabilidade de terem resultados de desfechos completos do que estudos com desfechos de eficácia com resultados não significativos. Em 40% dos estudos, os desfechos primários diferiram entre o protocolo e os relatos publicados (57).

Kirkham *et al.* elaborou um complexo sistema de classificação para o viés de notificação seletiva e encontrou suspeita de viés de notificação seletiva em pelo menos um ensaio controlado randomizado controlado em mais de um terço das revisões sistemáticas que foram examinadas. Este valor foi superior ao encontrado em estudos similares o que demonstrou para o autor o sub-reconhecimento do problema (54).

2.3.5 OUTROS VIESES

Alguns estudos sugerem que a interrupção precoce de um ensaio controlado pode superestimar os efeitos do tratamento em teste (58,59). Em vista disso, autores recomendam que as revisões sistemáticas façam ensaios de sensibilidade para detectar diferença nos efeitos da intervenção em estudos com interrupção precoce comparados aos estudos sem interrupção precoce. Recomendam ainda que no caso da inclusão de estudos com interrupção precoce principalmente ou exclusivamente nos resultados de revisões sistemáticas, que os autores discutam a possível presença do risco de viés (52). A detecção da interrupção precoce de um ensaio muitas vezes pode ser de difícil identificação. O cálculo do tamanho da amostra nos estudos pode ser uma das formas de identificação já que normalmente estes estudos não alcançam o número total de participantes determinados. O problema é

que frequentemente não há relato do cálculo do tamanho da amostra nos estudos. Em média menos de 25% dos ensaios controlados relatam o cálculo do tamanho da amostra (37).

Falta de equilíbrio entre os grupos intervenção e controle após randomização também pode ser considerado como um fator que pode alterar a estimação do efeito de uma intervenção. Isso pode ocorrer especialmente em estudos com baixo número de participantes, tipicamente com menos de 400 participantes (60). Para diminuir a possibilidade de desequilíbrio entre os grupos alguns métodos de randomização podem ser recomendados como a estratificação e minimização (38). Se mesmo assim ainda persistir a falta de equilíbrio, métodos de análise estatística como regressão podem ser utilizados (37). Corbett *et al.* sugere que o equilíbrio das características basais dos participantes de um estudo deveria ser um dos critérios avaliados e propõe que a avaliação dos dados basais deve formar uma parte essencial e proeminente no julgamento do viés de seleção ao usar a ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane. Afirma ainda que adoção desta medida poderia reduzir a incerteza nas conclusões de uma revisão sistemática, reduzindo o risco de achados fortuitos serem atribuídos a efeitos do tratamento. E que uma melhor utilização dos dados disponíveis possibilitaria uma abordagem mais ponderada quanto à utilização de métodos imperfeitos de randomização e alocação (61). Segundo Kjaergard *et al.* o número de participantes dos estudos também poderia ser considerado em uma avaliação do risco de viés já que alguns estudos com pequeno número de participantes mostram uma tendência maior para superestimação do efeito da intervenção (62).

2.3.5.1 RISCO DE VIÉS E FINANCIAMENTO DOS ESTUDOS

Outro risco de viés muito discutido na literatura e também muito controverso é o relacionado ao financiamento do estudo. Existe um consenso generalizado sobre a importância de saber que entidades são responsáveis pelo financiamento de um estudo na área de saúde. Quando se constata que um estudo é financiado por algum laboratório ou indústria farmacêutica há que se considerar alguns riscos. Se o financiamento advém de um laboratório que tem um grande interesse no sucesso da intervenção, existe a possibilidade de viés na estimativa de efeito ou na

interpretação dos dados resultantes (63–65). A notificação seletiva de desfechos e a interrupção precoce de um estudo estão entre os principais riscos que podem interferir nos resultados publicados. Com relação a interrupção precoce, o financiamento do estudo poderia ter sido retirado no ponto em que a eficácia foi observada, resultando em viés de interrupção precoce. Ou então, somente os resultados positivos são relatados, resultando em viés de relato. O desenho do estudo, incluindo o uso inadequado de um grupo comparador e a falta de publicação de resultados parciais, estão entre outras possíveis fontes de viés (37,64).

Hartling *et al.* avaliou estudos controlados randomizados com pacientes asmáticos e considerou um estudo como alto risco de viés quando o financiamento deste foi realizado por laboratórios farmacêuticos. O autor encontrou que retirando este critério do julgamento do risco de viés, o número de estudos com alto risco de viés caiu de 87% para 36% (66). Outro estudo encontrou correlação positiva entre o financiamento de ensaios controlados em pediatria com o risco de viés global avaliado através da ferramenta Cochrane. Grande parte dos estudos foi considerada como de alto risco de viés em consequência da inadequação no método de randomização e geração da sequência aleatória. Um dos fatores que foram associados a esses estudos com alto risco de viés foi o financiamento destes pela indústria, sugerindo uma possível relação entre financiamento e presença de viés (67).

Alguns autores defendem que de fato há uma forte associação entre o financiamento farmacêutico e os resultados que favorecem os interesses dos patrocinadores (68). Hartling *et al.* defende que deveriam ser empregados esforços para garantir a separação entre a indústria farmacêutica e pesquisa publicada. Além disso, a avaliação mais crítica e detalhada desses estudos se faz necessária para que não se estime erroneamente os resultados que baseiam decisões clínicas e políticas (66).

No contexto da discussão da inclusão do financiamento do estudo como um critério no julgamento do risco de viés, Sterne *et al.* defende que o problema de incluir a fonte de financiamento é presumir que todos os estudos financiados pela indústria farmacêutica possuem alto risco de viés. Ainda afirma que há pouca evidência de que os métodos de experimentação são mais propensos a serem

falhos se são financiados pela indústria e que não há evidências de que a ocorrência de fraude é mais provável nesses estudos (69).

O problema relacionado ao financiamento por laboratórios farmacêuticos se traduziria principalmente no domínio de notificação seletiva de desfechos, ou seja, na supressão de resultados pouco interessantes nas publicações. Porém, a própria Colaboração Cochrane, admite que esse domínio é pouco estruturado e carece de critérios e um norteamento mais objetivo para que as análises sejam homogêneas. Além disso, classificar todos os estudos financiados pelas indústrias como de alto risco de viés poderia rotular de forma extremamente negativa ensaios controlados que mesmo sendo financiados pela indústria, possuem um alto valor clínico e alta qualidade metodológica (69).

2.4 RISCO DE VIÉS AO LONGO DO TEMPO

A avaliação do risco de viés de um estudo está intimamente relacionado com a qualidade da informação, isto é, a medida em que um relatório fornece informações sobre a concepção, realização e análise do julgamento (70).

A preocupação com a qualidade do relato se tornou mais evidente após o início do conceito de avaliação da qualidade dos estudos científicos. Muitos estudos mostram relação significativa entre o ano de publicação e a qualidade metodológica, risco de viés e qualidade no relato dos ensaios controlados (71–73).

Revez *et al.* incluiu em seu estudo 1732 ensaios controlados randomizados e comparou os estudos anteriores a 1990 com os estudos publicados entre 2006 e 2012. O autor demonstrou nos resultados que houve aumento no número de estudos considerados como baixo e alto risco de viés, enquanto houve diminuição ao longo do tempo dos estudos classificados como de risco incerto de viés (74).

Outro estudo avaliou a qualidade de ensaios controlados que testavam a utilização de uma planta medicinal. A qualidade do reporte foi verificada utilizando o CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). A quantidade de itens do guia CONSORT presentes nos ensaios controlados aumentou de 32,8% nos estudos publicados antes de 1995, para 46,1% para os estudos publicados entre

1996 e 2006 quando o CONSORT foi revisado e publicado, aumentando para 53,5% nos estudos publicados a partir de 2007 (72).

Moher *et al.* comparou a qualidade do reporte de estudos publicados no ano de 1994 (era pré CONSORT) com estudos publicados na mesma revista no ano de 1998 (era pós CONSORT). O número de itens reportados nos artigos aumentou significativamente em 3 revistas das 4 pesquisadas. Também foi avaliada a qualidade metodológica utilizando a escala de Jadad e os estudos mostraram uma diminuição significativa na frequência de comunicação pouco clara para o critério ocultamento da alocação (73).

Calvache *et al.* avaliou a qualidade metodológica de 75 ensaios controlados randomizados, utilizando a ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, na área de anestesiologia e verificou que apenas 30% dos estudos foram classificados como baixo risco de viés e apontou uma tendência de diminuição da proporção dos domínios classificados como alto risco de viés quanto mais recente eram os estudos (75). O autor conclui que o surgimento dessas recomendações parecem melhorar a qualidade do reporte dos estudos publicados, mas ainda assim é um problema comum para avaliação crítica dos estudos.

2.5 LIMITAÇÕES DA FERRAMENTA *RISK OF BIAS*

A baixa confiabilidade demonstrada por alguns estudos que avaliam o risco de viés pode ser um motivo de grande preocupação para quem quer basear decisões clínicas nos estudos disponíveis. Em teoria, a confiabilidade, que pode ser medida pela concordância entre avaliadores é considerada uma condição necessária para a validade, ou seja, sem ser confiável, o teste não pode ser válido. (76). A variabilidade de julgamento entre avaliadores pode ocasionar diferenças na avaliação e interpretação do risco de viés entre os ensaios e pode explicar a variação na interpretação dos resultados dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas, e finalmente, afetar as conclusões e prática clínica (77).

Umas das principais desvantagens citadas na literatura sobre a utilização de ferramentas que avaliam a qualidade, incluindo a ferramenta Cochrane, são a baixa confiabilidade entre os avaliadores (70,76–79). Armijo *et al.* testou a confiabilidade

entre avaliadores no julgamento do risco de viés de 109 ensaios controlados na área de fisioterapia. Foi comparada a concordância entre avaliação do risco de viés por pesquisadores externos ao grupo Cochrane com a avaliação do risco de viés por pesquisadores integrantes de revisões sistemáticas Cochrane. Os avaliadores externos, desconhecendo os resultados da avaliação do risco de viés feita pelos colaboradores Cochrane, foram previamente treinados para aplicação da ferramenta. Nos resultados do risco de viés global a confiabilidade entre os autores das revisões Cochrane e revisores externos foi baixa ($\kappa = 0,02$, IC 95%; 20,06: 0,06). Nos domínios individuais a concordância entre avaliadores também foi pobre ($\kappa = 0,19$), variando de menor concordância para o domínio “outros vieses” ($\kappa = -0,04$) para maior concordância no domínio “geração da sequência aleatória” ($\kappa = 0,62$). Já entre os dois avaliadores externos a concordância sobre a classificação geral de risco de viés foi moderada ($\kappa = 0,55$, IC 95%; 0,40: 0,70). Os autores concluem que as avaliações de risco de viés em revisões Cochrane não poderiam ser replicadas de forma consistente por pesquisadores externos a Colaboração (77).

A clareza das informações sobre o julgamento é muito importante para reprodutibilidade dos resultados. Segundo Armijo *et al.*, algumas revisões inclusive dos colaboradores da Cochrane não relatam de forma explícita qual foi o desfecho avaliado no artigo que norteou o julgamento do risco de viés. Isso contribui diretamente para redução da concordância dos resultados quando avaliado por autores externos (77).

Algumas variáveis relacionadas ao desenho do estudo poderiam influenciar no grau de concordância do julgamento do risco de viés. Harting *et al.* comparou a aplicação da ferramenta *Risk of Bias* em 154 ensaios controlados randomizados entre avaliadores de diferentes centros de estudos. O grau de confiabilidade para os domínios foi considerado mediana ($\kappa = 0,2-0,34$), exceto para o domínio “geração da sequência aleatória” onde foi considerada boa ($\kappa = 0,79$). Para o domínio ocultamento da alocação, a concordância foi melhor para os ensaios paralelos do que outros ensaios, por exemplo, *crossover*, e para aqueles que não eram financiados da indústria. Nos domínios de cegamento, a concordância foi melhor para o julgamento de desfechos objetivos do que para desfechos subjetivos e também para estudos não paralelos. Para o domínio notificação seletiva, a

concordância foi maior para os ensaios com hipóteses de eficácia/superioridade do que com os de equivalência e não-inferioridade. Para outras fontes de viés, a concordância foi melhor para ensaios de intervenções farmacológicas do que para ensaios de intervenções não farmacológicas e para desfechos subjetivos (76).

Alguns estudos também analisaram a confiabilidade no julgamento dos avaliadores comparando a utilização de diferentes métodos para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos (66,78,80). Dois estudos (66,80) compararam a aplicação da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane com a ferramenta de Jadad (34) e o instrumento de Schulz(13). Hartling *et al.* mostrou que os 107 estudos avaliados alcançaram uma boa pontuação no instrumento Jadad (média de pontuação de 4 do total de 5, IIQ 3-4); no entanto, 85% foram considerados como pouco claro no método de Schulz e 87% foram considerados de alto risco de viés pelo instrumento Cochrane (66). O mesmo autor em outro estudo similar relatou que para alguns domínios como geração e alocação da sequência aleatória e cegamento, a correlação entre os instrumentos foi satisfatória. Enquanto que para outros domínios como a perda de participantes ou dados essa correlação não ocorreu. Os autores atribuem que uma alta correlação ocorre para domínios que são julgados de maneira comum. Já uma baixa correlação ocorre para domínios julgados de forma diferente. Por exemplo, o domínio de perdas segundo Jadad consiste na verificação se o autor descreveu no seu estudo o número de participantes perdidos e os motivos de perdas, enquanto na ferramenta *Risk of Bias* a importância do domínio está, além dos critérios descritos por Jadad, em como os dados faltantes foram tratados nas análises dos resultados (80). A falta de correlação nos resultados do risco de viés global e qualidade metodológica entre a ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane e as ferramentas de Jadad e Schulz encontrados neste estudo é justificado pelos diferentes domínios avaliados pelos instrumentos. Além de apresentar mais domínios, a ferramenta Cochrane, mesmo para os domínios comuns aos outros instrumentos, descreve mais parâmetros a serem considerados, o que torna a ferramenta mais crítica, subjetiva e dispendiosa em relação ao tempo de aplicação.

Os colaboradores da Cochrane admitem que ao incorporar domínios dependentes de julgamento, o grau de concordância entre avaliadores podem variar. Afirma que há dois domínios com especial dificuldade para o julgamento. O domínio relacionado ao viés de atrito e o domínio de relato ou notificação seletiva de

desfechos que geralmente apresentam a mais baixa concordância nos estudos (80). Reconhecendo isto, a Colaboração conclui que são necessários mais estudos e recomenda a elaboração de materiais que facilitem o julgamento em especial nestes dois domínios (9).

A existência de uma dificuldade de concordância reforça a necessidade de revisores e equipes de avaliação, cientes das limitações das ferramentas, sejam transparentes no processo de avaliação de risco de viés. Orientações detalhadas e regras para decisão clara são necessárias para que os leitores e usuários finais de revisões sistemáticas possam ver de que maneira as ferramentas foram aplicadas. (76,77).

Há autores que defendem que a qualidade de um estudo randomizado não pode depender do avaliador, que subjetividade não cabe a este tipo de ferramenta. Defendem a utilização de uma ferramenta mais confiável de domínios mais objetivos que dependam menos da interpretação do avaliador. E ainda, que os critérios devam ser rigidamente julgados e que isso se estenda também a avaliações da qualidade de revisões sistemáticas que em tese, devem obrigatoriamente julgar os ensaios controlados incluídos de maneira clara e honesta (81).

De encontro a este contexto, o treinamento antes da aplicação da ferramenta *Risk of Bias* parece ser um importante fator no aumento da concordância entre avaliadores (77). Da Costa *et al.* comparou avaliadores que receberam mínimo treinamento com avaliadores que receberam treinamento intensivo combinado a utilização de um instrumento com orientações mais específicas e objetivas de como utilizar a ferramenta de avaliação de ensaios controlados (82). Os resultados do estudo ainda não foram publicados mas parecem promissores já que houve o desenvolvimento de um documento com critérios mais diretos e objetivos para o julgamento de cada domínio que poderá ser utilizado por outros investigadores, podendo abranger grande parte da comunidade científica.

A realização de estudos para diminuir a heterogeneidade na avaliação da ferramenta é necessária (83). Especialmente para estudos com características diferenciadas como os estudos de intervenções não farmacológicas que, por terem algumas especificidades frente aos estudos de intervenções farmacológicas, carecem de instrumentos específicos (30).

2.6 DESFECHOS EM SAÚDE

Sob o prisma da importância dos diferentes desfechos para medir intervenções em saúde surge uma classificação bastante difundida atualmente que estratifica os desfechos em saúde em econômicos, clínicos e humanísticos. Esta classificação se baseia no fato de que não só desfechos clínicos são importantes no processo de saúde-doença de um indivíduo e que um peso maior dado a uma dimensão em detrimento de outras pode não garantir resultados positivos no ponto de vista do paciente. Sendo assim, o equilíbrio entre essas dimensões possibilitaria um olhar multidimensional do paciente incorporando o acesso a aspectos econômicos e humanísticos, bem como aos indicadores clínicos gerando uma avaliação de saúde mais abrangente (84).

Neste modelo de classificação, chamado de modelo ECHO (*economic, clinical, humanistic outcomes*) os desfechos clínicos são definidos como eventos médicos que ocorrem como resultado de uma doença ou tratamento. Desfechos econômicos são definidos como os custos diretos, indiretos e intengíveis como consequência de alternativas de tratamento. Desfechos humanísticos são definidos como uma consequência de um tratamento ou doença no *status* funcional ou qualidade de vida do paciente (função física, função social, saúde geral, bem-estar e satisfação) (85).

Não só os desfechos em saúde são considerados importantes, já que se traduzem o resultado de alguma intervenção, mas também por qual processo se alcança os resultados favoráveis. A medida deste processo, que pode estar relacionado com os desfechos favoráveis, pode se dar através das variáveis de processo. Segundo Gunter *et al.*, a medida de desfechos isoladamente sem a medida de variáveis de processo seria a perda da oportunidade ao acesso de qual abordagem é mais efetiva para alcançar determinado resultado (84).

Para a avaliação do risco de viés dentro de um estudo a Colaboração Cochrane orienta que essa avaliação se faça a partir da escolha de um desfecho específico, o desfecho de interesse. Isso porque algumas características do desfecho podem influenciar diretamente o julgamento de alguns domínios e como

consequência influenciar no risco de viés dentro de um ensaio controlado (49). Por exemplo, para o domínio viés de detecção o cegamento do avaliador terá maior ou menor importância para o julgamento dependendo do grau de subjetividade desse desfecho, ou seja, dependendo da capacidade do avaliador de influenciar intencional ou não intencionalmente o seu resultado.

A literatura mostra que o conceito empregado para definir um desfecho como subjetivo e objetivo varia entre os autores de revisões sistemáticas. Moustgaard *et al.* realizou uma revisão sistemática de estudos metodológicos e ensaios controlados com o objetivo de pesquisar a utilização dos termos e suas definições nos desfechos em saúde. Foram incluídas 90 publicações com algum tipo de sistematização de classificação dos desfechos e foram encontrados três principais tipos de definições diferentes para desfechos subjetivos e objetivos:

1. Desfechos subjetivos são aqueles que dependem do julgamento e interpretação do avaliador, enquanto que desfechos objetivos independem do julgamento e interpretação do avaliador;
2. Desfechos subjetivos são aqueles reportados pelo paciente, mas pode ser interpretado por outras pessoas, no caso um avaliador, e desfechos objetivos seriam reportados ou observados por outra pessoa que não o paciente;
3. Desfechos subjetivos são acessados por ninguém mais que o próprio paciente, ou seja, não há necessidade de um avaliador interpretando os resultados, enquanto que desfechos objetivos seriam acessados e interpretados por outras pessoas que não o paciente.

A falta da utilização de critérios e conceitos explícitos sobre as características dos desfechos foi apontado como um problema frequente. Dos 200 ensaios controlados incluídos nos estudos apenas 12 citaram os termos “subjetivo” e “objetivo” relacionados aos desfechos. Destes nenhum definiu o conceito utilizado e não foi possível a interpretação dos conceitos pelos exemplos utilizados no texto. Em vista disso, o estudo recomenda a determinação de critérios explícitos por parte dos autores, inclusive os autores da Colaboração Cochrane, na definição de desfechos considerando a utilização destes no julgamento do risco de viés (86).

A origem do desfecho também pode ser um fator importante na interpretação do risco de viés em um estudo. Neste sentido, desfechos relatados pelo paciente

são cada vez mais incentivados a serem utilizados em revisões sistemáticas. Segundo a organização americana *Food & Drug Administration*, desfechos reportados pelo paciente é “qualquer reporte no estado de saúde do paciente que venha diretamente do próprio paciente sem a necessidade de interpretação da resposta pelo clínico ou por qualquer outra pessoa” (55). Desfechos reportados pelo paciente demonstram a perspectiva do benefício de um tratamento pelo próprio paciente e, muitas vezes por isso são o resultado de maior importância em um ensaio controlado. Os investigadores, frequentemente, escolhem como resultados primários desfechos para medir a sobrevivência, ou grandes eventos morbidos, por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, exacerbação da doença. Os investigadores também concentram-se, em biomarcadores envolvendo medidas fisiológicas, biológicas e exames laboratoriais ou resultados relatados pelo médico a partir de vários tipos de testes (biomarcadores, exame físico), mas estes só podem fornecer evidências indiretas em relação aos desfechos que tem importância para o paciente (55).

Para alguns pesquisadores uma limitação encontrada nesse tipo de desfecho é que por serem relatados pelo paciente, teriam menos confiabilidade em relação aos desfechos mais objetivos como desfechos fisiológicos e bioquímicos. Atualmente sistemas de classificação de qualidade da evidência, como o sistema GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) amplamente utilizado e divulgado pela Colaboração Cochrane, incentivam a utilização deste tipo de desfecho (87). Esse sistema justifica que as revisões sistemáticas devem, entre os desfechos escolhidos para avaliação, escolher desfechos que tenham importância para o paciente, ou seja, que signifiquem melhora para o paciente. Sendo assim, as revisões não devem somente focar em desfechos como parâmetros bioquímicos e econômicos mas devem também dar importância a desfechos relacionados a melhora de sintomas e qualidade de vida.

Idealmente desfechos como os relatados por pacientes podem ser explorados através de instrumentos validados. A validade de um instrumento está relacionada a capacidade de medir o que realmente se pretende medir (55). Além disso, é importante a utilização correta de um instrumento validado. Considerando que a validação deste instrumento foi realizada em um determinado país, com cultura e linguagem específica, quando utilizado em uma população diferente, ou em um

ambiente cultural e linguisticamente diferente daquele em que foi desenvolvido é ideal que ele seja re-validado usando dados que estejam disponíveis para a validação. Na ausência de evidências empíricas de validade, colaboradores têm o direito de ceticismo sobre desfechos medidos no estudo podendo considerar esses resultados menos confiáveis (87).

2.7 QUALIDADE METODOLÓGICA EM ESTUDOS DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Serviços farmacêuticos clínicos se caracterizam como serviços de saúde complexos compostos pela interação de vários componentes. Segundo Roberts *et al.* (2003), são “serviços oferecidos pelos farmacêuticos nos quais utilizam seu conhecimento e perícia a fim de melhorar a farmacoterapia e a gestão da patologia, mediante a interação com o doente ou com outro profissional da saúde, quando necessário” (88).

A fim de medir o impacto dessas intervenções farmacêuticas em desfechos em saúde (clínicos, humanísticos e econômicos) e variáveis de processo, várias revisões sistemáticas já foram realizadas por diversos autores. Entre os critérios de qualidade para se realizar uma revisão sistemática está a avaliação da qualidade metodológica ou presença de vieses dos estudos incluídos nesta revisão. Considerando as 49 revisões sistemáticas incluídas na base do DEPICT, 18 ou (36,7%) (89–106) não realizaram nenhum tipo de avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos, 8 revisões (107–114) descreveram a avaliação de um ou mais parâmetros relacionados a qualidade metodológica mas não descreveram a utilização de algum instrumento específico e o restante, 23 revisões sistemáticas (115–137) descreveram a utilização de uma ou mais ferramentas para avaliação da qualidade metodológica. A quantidade de revisões que realizaram alguma avaliação de qualidade dos estudos incluídos foi semelhante ao do estudo de Melchior *et al.* que avaliou a qualidade de revisões sistemáticas de intervenções farmacêuticas e encontrou que das 31 revisões incluídas, 19 (61,3%) avaliaram a qualidade dos estudos incluídos (138).

Entre as revisões sistemáticas que utilizaram uma ou mais ferramentas para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, seis (116,119,121–124)

utilizaram a Colaboração Cochrane como referência para avaliação dos estudos (49), quatro (115,118,126,136) utilizaram a ferramenta de Jadad (34), quatro estudos (128–130,136) utilizaram a ferramenta de Downs and Black para ensaios controlados randomizados e não randomizados (139), três estudos (120,135,137) utilizaram o checklist do CONSORT (73) e três (132–134) utilizaram o *checklist* criado pelo grupo EPOC (*Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group*) (140). O restante utilizou outras ferramentas.

Grande parte dos estudos incluídos nestas revisões sistemáticas apresentaram grau baixo a intermediário de qualidade metodológica. Chisholm-Burns *et al.* avaliou 81 ensaios controlados randomizados utilizando a escala de Jadad e somente 15% dos estudos tiveram pontuação satisfatória (score ≥ 3 , máximo de cinco pontos, onde 5 se caracteriza como maior pontuação e zero como a menor pontuação)(118). Outra revisão sistemática utilizou a escala de Jadad em 12 estudos e também demonstrou que 66,7% deles obteve uma baixa pontuação, menor que três. Em dois estudos que avaliaram intervenções farmacêuticas em pacientes diabéticos(128) e hipertensos(129) e que utilizaram a ferramenta de Dows and Black foram avaliados 36 e 28 estudos incluídos respectivamente. Foi calculado a média dos scores gerados pela ferramenta e que classificam os estudos em fraco ($<0,5$), moderado (0,50-0,69), bom (0,70-0,79) e muito bom (0,81-1,00). A média dos scores dos estudos incluídos foi considerado como moderada para ambos.

Dentre os seis estudos que relataram a utilização da ferramenta da colaboração Cochrane cinco não relataram o resultado risco de viés global e o risco de viés nos domínios isoladamente, apenas realizaram uma descrição de alguns pontos específicos (119,121–124). Bayoumi *et al.* que avaliou o risco de viés global em 4 estudos demonstrou que nenhum dos ensaios foi considerado livre de vieses (116). A revisão de Fahey *et al.* (2005) e Glynn *et al.* (2010a) considerou os ensaios controlados de intervenção farmacêutica incluídos como de qualidade fraca a moderada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o efeito da utilização da ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane nos ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas que fazem parte da base do DEPICT.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar para cada um dos 432 estudos de intervenção farmacêutica incluídos na base do DEPICT, o risco de viés global e o risco de viés dentro de cada domínio mediante determinação de um modelo básico;
- Identificar quais fatores estão associados ao risco de viés nos ensaios que avaliam o impacto das intervenções farmacêuticas;
- Analisar o efeito sobre o risco de viés global com a alteração de critérios utilizados para o julgamento no modelo básico.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção e inclusão dos estudos foi previamente realizada por pesquisadores do Projeto DEPICT e está detalhadamente descrita no site depict.org. Para inclusão dos estudos que avaliavam o efeito dos serviços farmacêuticos clínicos, inicialmente foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com e sem meta-análises no MEDLINE (PUBMED), no período de 2000 a 2010, seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane. Cada revisão sistemática deveria conter pelo menos um ensaio controlado randomizado para ser incluída. Posteriormente foi realizada uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados que avaliassem o impacto da realização de serviços farmacêuticos clínicos, em relação a um grupo controle, sobre indicadores da qualidade do processo de uso de medicamentos ou resultados (*outcomes*) clínicos, humanísticos ou econômicos. A busca foi realizada nas bases PUBMED, SCOPUS, DOAJ e SCIELO e não houve restrição no período inicial de busca destes estudos sendo considerado o período limite até julho de 2013.

A revisão sistemática de revisões sistemáticas gerou uma amostra de 49 estudos. Os ensaios controlados randomizados extraídos da busca de revisões sistemáticas e da busca de ensaios controlados determinou a amostra que será avaliada neste projeto. A amostra final objeto da avaliação do risco de viés compreendeu 432 estudos clínicos e 517 artigos publicados que avaliavam as intervenções dos serviços farmacêuticos clínicos na obtenção de desfechos positivos em saúde. Com intuito de proteger a propriedade intelectual e por requisição dos autores do Projeto DEPICT, a lista dos ensaios controlados randomizados incluídos não está disponível neste trabalho.

4.2 COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS E JULGAMENTO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIOS

Os estudos foram lidos na íntegra e a coleta de dados foi realizada com o auxílio de planilha do excel. Foram coletados inicialmente autor, ano de publicação,

todos os desfechos avaliados no estudo, desfechos considerados pelo autor como primários e desfechos utilizados no cálculo do tamanho da amostra quando relatado.

Respeitando as recomendações da Colaboração Cochrane, foram elencados para cada domínio os critérios importantes para o julgamento considerando a peculiaridade dos estudos de intervenções não farmacológicas, gerando uma ferramenta para coleta de dados. Por meio do *software Research Randomizer* (randomizer.org) foi randomizada uma amostra contendo 10% do total de estudos e foi então aplicada a ferramenta em duplicata. As discrepâncias foram discutidas e o guia base para o julgamento do risco de viés foi adaptado conforme as discussões. Quando não havia consenso entre os dois aplicadores, uma terceira pessoa foi acessada para consulta.

Por fim foi elaborado um guia onde definiu-se critérios para o julgamento dos domínios a serem aplicados em estudos de intervenções farmacêuticas. O guia foi elaborado seguindo o modelo de Da Costa *et al.* (2014) e De Carvalho *et al.* (2013) e consta no **Apêndice A**. Os estudos foram avaliados em todos os seis domínios (sete itens) identificados pela ferramenta *Risk of Bias*.

A avaliação foi realizada por estudo e não por artigo individual. Ou seja, quando o estudo apresentava mais de um artigo publicado foram acessados todos os artigos incluídos na revisão sistemática do projeto DEPICT e como, por via de regra, o método e o desenho do estudo é o mesmo, os vários artigos integrantes de um estudo foram avaliados como um grande artigo único.

Como orientado pelo manual da Cochrane, o risco de viés dos estudos foi avaliado por desfecho específico. Uma vez que, para cada estudo, diferentes desfechos geram diferentes julgamentos para alguns domínios, então, o julgamento foi feito com base em um desfecho predefinido. Para a definição do desfecho a ser avaliado em um estudo considerou-se os seguintes critérios na ordem de prioridade abaixo:

1. Desfecho considerado pelo autor como primário;
2. Desfecho considerado pelo autor na definição do cálculo amostral;
3. Desfecho destacado pelo autor nos objetivos do trabalho;

O primeiro critério, em que o desfecho escolhido para avaliação é o que o autor considera como primário também foi utilizado no estudo de Da Costa *et al.*

(2014). Na impossibilidade da escolha de um desfecho através dos critérios apresentados, o desfecho foi definido de forma arbitrária considerando a percepção pessoal de importância dos desfechos. Esse critério foi utilizado em situações como: o autor elenca mais de um desfecho como primário, ou não define nenhum desfecho como primário ou utiliza mais de um desfecho para cálculo do tamanho da amostra, ou ainda, o autor não define desfecho primário e não relata cálculo de tamanho da amostra sendo que nos objetivos não há clareza de importância de um desfecho em relação a outros.

Os desfechos também foram classificados como desfechos subjetivos e objetivos com base nos conceitos identificados no estudo de Moustgaard *et al.* (2014). Para nosso estudo optamos por definir os desfechos como subjetivos quando seu julgamento dependia da interpretação e da experiência do avaliador, ou então quando o desfecho dependia da interpretação e julgamento da população-alvo da intervenção. Os desfechos foram considerados como objetivos quando este decorria da aplicação restrita de uma definição, que permitia pouca ou nenhuma variabilidade de interpretação, como por exemplo, resultados dicotômicos em desfechos duros, desfechos bioquímicos, analíticos. Quando o desfecho foi considerado como subjetivo, este ainda foi classificado em desfecho validado, ou seja, medido por meio de um instrumento com suas características psicométricas validadas, e desfechos não validados.

4.2.1 DOMÍNIO VIÉS DE SELEÇÃO

Para a interpretação da geração da sequência aleatória foi observado se o autor relatou a utilização do termo randomização e suas variantes, se o método utilizado na randomização estava descrito, assim como se o método garantia a distribuição aleatória dos participantes. Quando o termo randomização foi citado, porém o método não foi descrito ou não permitia a avaliação, então o domínio foi considerado como risco incerto de viés. Se o método estava descrito e garantia a distribuição aleatória dos participantes o domínio foi considerado como de baixo risco de viés. Se o método de randomização foi julgado como inadequado o domínio foi considerado como de alto risco de viés.

Para o ocultamento da sequência aleatória foi observado se o autor relatou o método de ocultação de modo que garantisse que a sequência de números aleatórios não fosse prevista por nenhum indivíduo integrante ou participante do estudo. Quando a ocultação da distribuição da sequência ou o método não foram relatados o domínio foi considerado como risco incerto de viés. Se o método de ocultação descrito foi considerado efetivo o domínio foi considerado como baixo risco de viés. Se o método foi considerado inadequado o domínio foi considerado como alto risco de viés.

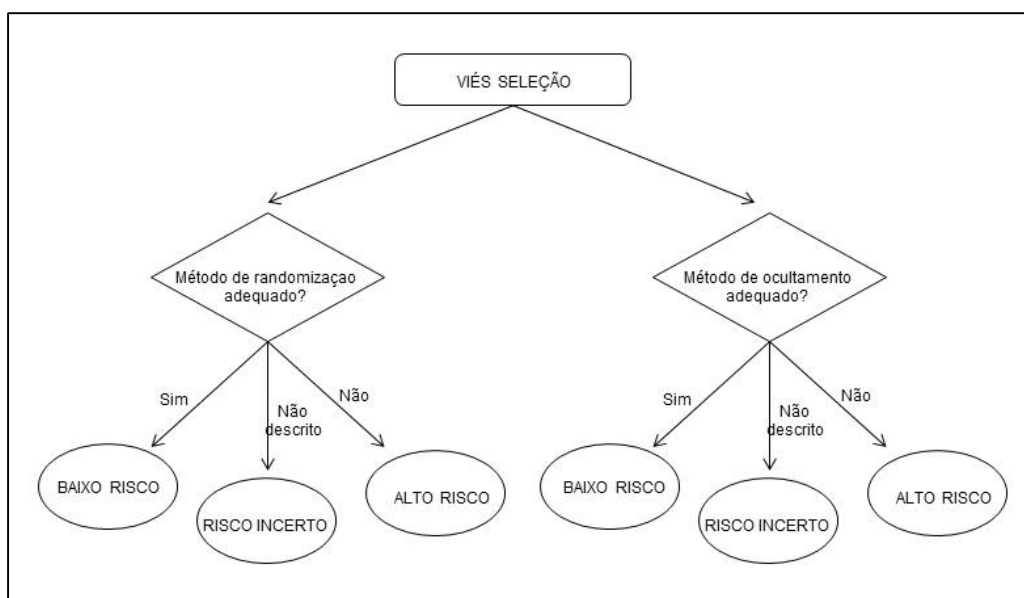


Figura 2. Fluxograma para avaliação do risco de viés no domínio viés de seleção.
Fonte: O autor (2015)

4.2.2 DOMÍNIO VIÉS DE PERFORMANCE

Considerando a dificuldade de cegamento em estudos de intervenções não farmacológicas, este domínio foi considerado como baixo risco de viés independente do estudo relatar o cegamento de participantes e/ou de profissionais do cuidado que realizaram a intervenção.

Ainda assim, para análise descritiva foi observado neste domínio se o estudo relatou algum tipo de cegamento, se definiu quais indivíduos foram cegados e como esse cegamento foi possível. Considerando que possa haver mudança de

comportamento do farmacêutico em favor da busca de melhores resultados no grupo intervenção assim como contaminação do grupo controle também foi avaliado se o farmacêutico que realizava a intervenção atuava em ambos os grupos intervenção e controle.

Considerando que alguns tipos de desfechos podem ser influenciados pela expectativa do participante ciente de sua alocação, foi observada a relação dos desfechos autorrelatados com a falta de cegamento dos participantes. O cegamento dos participantes também foi observado em relação ao tipo de desfecho definido para avaliação do risco de viés. Se o participante tem consciência de sua alocação, desfechos autorrelatados podem ser influenciados pela expectativa do paciente. Por exemplo, a ciência da alocação deste participante que se encontra em um grupo intervenção pode superestimar desfechos autorrelatados enquanto que a ciência de uma alocação no grupo controle pode subestimar os desfechos autorrelatados pelo participante.

4.2.3 DOMÍNIO VIÉS DE DETECÇÃO

Para este domínio foi observado se houve cegamento dos avaliadores dos desfechos e a classificação do desfecho como objetivo ou subjetivo e, no caso de desfecho subjetivo, se a ferramenta utilizada para a avaliação era validada.

Considerando que o risco de viés neste domínio depende da característica do desfecho, de como este desfecho foi medido e da presença do cegamento do avaliador, para estudos com desfechos objetivos o risco de viés foi considerado baixo independente da presença de cegamento dos avaliadores do desfecho. Este domínio também foi julgado de baixo risco de viés quando o desfecho foi considerado subjetivo porém foi medido por instrumento validado. Para estudos com desfechos subjetivos medidos por meio de instrumentos não validados, combinado com a ausência do cegamento dos avaliadores, o domínio foi classificado como de alto risco de viés.

O risco de viés foi considerado incerto quando a falta de cegamento poderia afetar o desfecho avaliado, porém os autores deixam dúvidas ao descrever o cegamento do avaliador do desfecho.

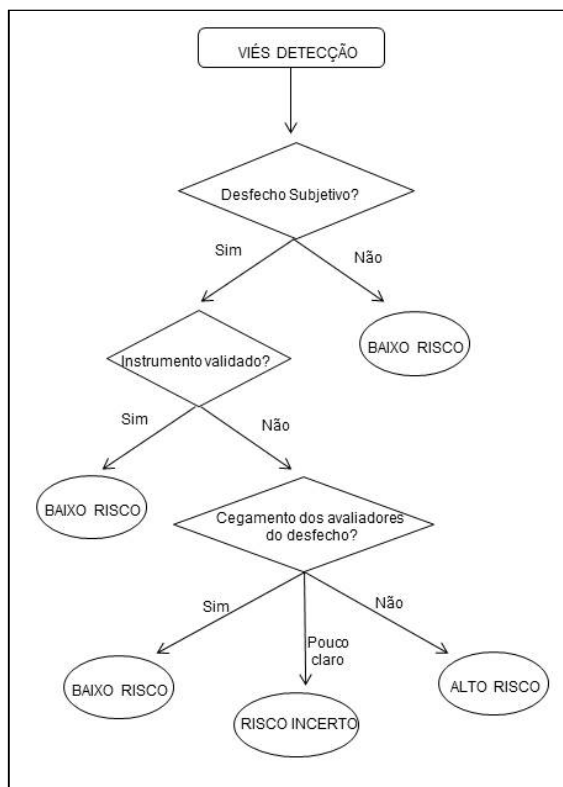


Figura 3. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de detecção. Fonte: O autor (2015)

4.2.4 DOMÍNIO VIÉS DE ATRITO

Para o julgamento do risco de viés neste domínio foram avaliados a porcentagem de perdas de participantes em cada grupo, diferença na proporção de perdas de dados/participantes entre o grupo controle e intervenção, a descrição do motivo das perdas e como o estudo tratou estatisticamente os dados faltantes.

O julgamento deste domínio foi realizado com base no estudo de Da Costa *et al.* que elaborou um guia adaptado baseado na ferramenta do *Risk of Bias* da Cochrane (82). Estudos com perda de dados/participantes superior a 20% foram considerados como de alto risco de viés independente dos métodos utilizados para análise estatística ou da descrição dos motivos de perdas. Estudos com perda de participantes entre 10 e 20%, com a presença de uma descrição dos motivos de perdas de participantes e análise por ITT foram considerados como de baixo risco de viés. Quando estes estudos não tiveram a análise por ITT ou os motivos de perdas não estavam descritos, foram considerados como risco incerto de viés.

Se a perda de participantes foi menor que 10% e os motivos das perdas foram descritos então este estudo foi considerado como de baixo risco de viés. Para os estudos com perda menor que 10% e ausência da descrição dos motivos dessas perdas o domínio foi julgado como risco incerto.

Nos casos em que a perda dos participantes não foi passível de determinação por falta de informações sobre o número de participantes randomizados em cada grupo ou quando, independente da metodologia, não houve clareza no número de participantes/dados que entraram nas análises finais, este domínio foi considerado como risco incerto de viés.

Para uma análise descritiva ainda foi observado se os estudos relatavam os motivos das perdas isoladamente nos dois grupos e se esses motivos estavam relacionados a intervenção testada. Quando o estudo relatava a utilização do método estatístico por intenção de tratar, foi avaliado se o artigo descreveu especificamente o método utilizado. A diferença na porcentagem de perdas entre o grupo intervenção e controle também foi observado.

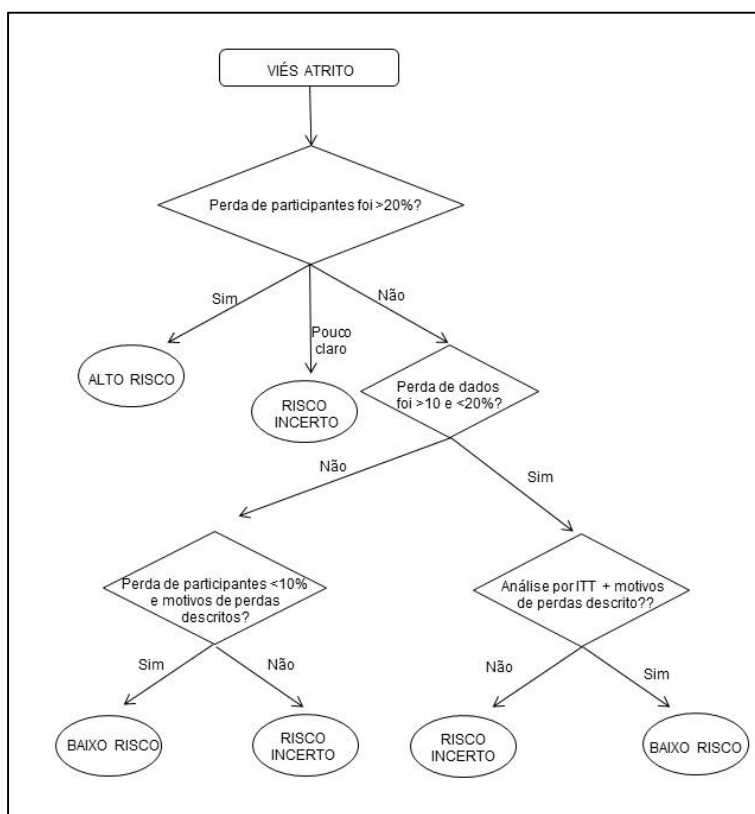


Figura 4. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de atrito. Fonte: O autor (2015)

4.2.5 DOMÍNIO VIÉS DE RELATO

Neste domínio foram avaliadas a concordância do protocolo publicado, quando esse existia, com os artigos vinculados e a concordância do método com os resultados. A concordância foi avaliada comparando se todos os desfechos citados pelo autor como objetivos do trabalho foram citados no protocolo e nos artigos de resultados, assim como se os desfechos ditos como primários no protocolo também eram assim considerados nos artigos de resultados publicados.

Para estudos onde não havia um protocolo foi avaliada a concordância de desfechos entre o método e os resultados. A falta de concordância nos métodos para realizar as análises estatísticas também foi observado assim como, a falta de parâmetros óbvios como por exemplo o *p-valor*.

Quando o estudo apresentava protocolo publicado e havia concordância nos desfechos do protocolo com os desfechos publicados nos artigos de resultados e não havia a detecção de nenhum dado faltante ou medido de maneira incomum este domínio foi considerado como de baixo risco de viés. Quando alguns desses critérios não era satisfeito o domínio foi julgado como de alto risco de viés.

Quando para o estudo não havia protocolo publicado foi avaliado a concordância dos desfechos relatados no método do estudo com os resultados publicados nos artigos vinculados. Quando todos os desfechos relatados no método concordavam com os desfechos relatados nos resultados então o domínio foi julgado como de baixo risco de viés. Ao contrário, quando não eram concordantes foi considerado como alto risco de viés.

Se a falta de clareza em alguma informação não permitia o julgamento deste domínio, então este foi considerado como de risco incerto de viés.

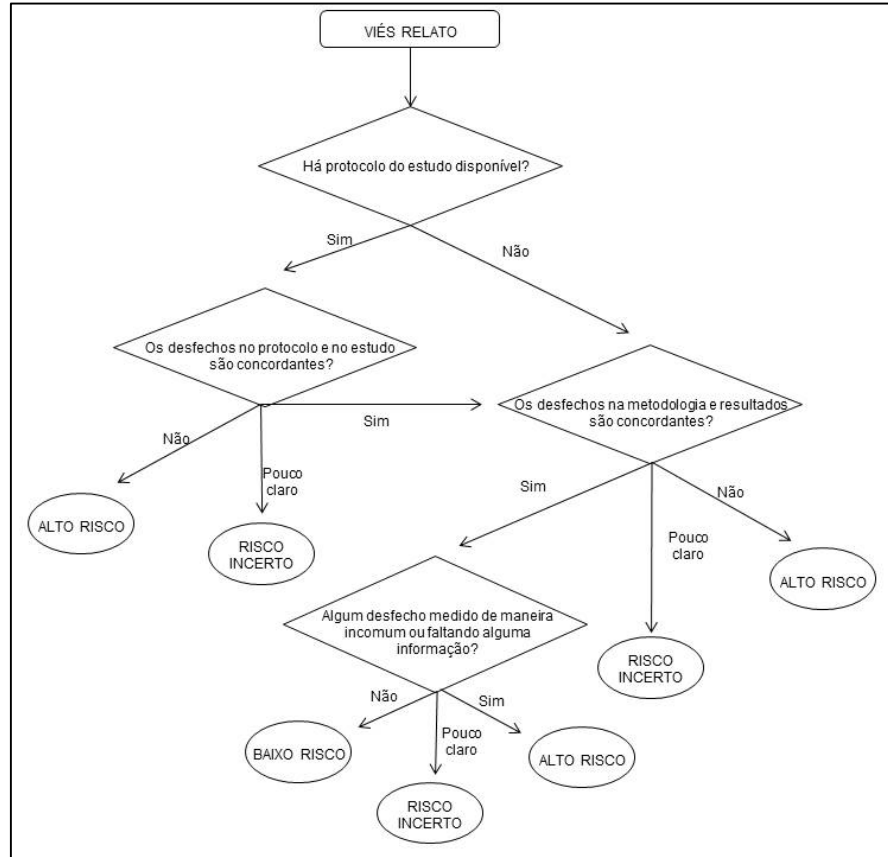


Figura 5. Fluxograma para julgamento do risco de viés no domínio viés de relato.
Fonte: O autor (2015)

4.2.6 DOMÍNIO OUTROS VIESES

Neste domínio foi observado se houve interrupção precoce do estudo. Para estudos em que foi detectado a presença de interrupção precoce, sem justificativa baseada em análises estatísticas, este domínio foi julgado como de alto risco de viés. Ao contrário, para estudos onde havia interrupção precoce porém existia uma justificativa, o domínio foi considerado como de baixo risco de viés.

4.3 CORRELAÇÃO DE FATORES COM RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para explorar a relação entre o risco de viés global com a data de publicação os estudos foram estratificados segundo o surgimento e publicações das recomendações CONSORT. A estratificação ocorreu para os estudos publicados antes de 1996 (surgimento das recomendações CONSORT) e após 1996, incluindo 1996; estudos publicados antes de 2001 (primeira revisão do CONSORT) e após 2001, incluindo 2001; e estudos publicados antes de 2010 (última revisão do CONSORT) e após 2010, incluindo 2010. Também foi explorada a relação do número de domínios de alto, baixo e risco incerto com ano de publicação dos estudos.

Foi verificada a relação do risco de viés global dos estudos e a área geográfica de realização do estudo (Estados Unidos, Europa e Outros) e o tamanho da amostra randomizada (estudos com mais e menos de 100 participantes randomizados e estudos com mais e menos de 400 participantes randomizados). Com objetivo de verificar a relação entre os desfechos e o risco de viés global, os desfechos foram estratificados segundo a classificação ECHO e variáveis de processo e também foram estratificados em desfechos subjetivos e objetivos. Também foi explorada a relação do risco de viés entre estudos que definiram algum desfecho como primário e estudos que não definiram nenhum desfecho como primário.

Para testar a influência de novos parâmetros no risco global de viés foi realizado teste de sensibilidade, onde os parâmetros novos incluídos foram testados isoladamente. Para cada parâmetro incluído o domínio correspondente foi julgado novamente e foi verificado se o risco de viés global se alterava com o novo parâmetro. Com o objetivo de deixar a análise de risco de viés mais rigorosa foram incluídos e testados os parâmetros: 1) desfechos autorrelatados na ausência de cegamento dos participantes como uma condição que gerava alto risco de viés para o domínio viés de performance; 2) contaminação dos grupos intervenção/controlado quando o profissional que realizava a intervenção atuava em ambos grupos como condição que gerava alto risco de viés para o domínio viés de performance; 3) limite de no máximo 10% para perda de participantes/dados como condição que gerava alto risco de viés no domínio viés de atrito; 4) diferença de 10% na porcentagem de

perdas entre grupo intervenção e controle como condição que gerava alto risco de viés para o viés de atrito; 5) diferença de 20% na porcentagem de perdas entre grupo intervenção e controle como condição que gerava alto risco de viés para o viés de atrito; 6) falta de detalhamento dos motivos de perda de participantes isoladamente nos grupos intervenção e controle como condição que gerava risco incerto de viés para o domínio viés de atrito; 7) falta de detalhamento para descrever método estatístico por ITT para tratar os dados perdidos como condição que gerava risco incerto de viés para o domínio viés de atrito.

Com o objetivo de testar a influência do parâmetro validação do instrumento utilizado para avaliar desfechos subjetivos, foi analisado o risco de viés no domínio detecção sem considerar a validação ou não do instrumento. Ou seja, todos os estudos onde foram avaliados desfechos subjetivos e não houve o cegamento dos avaliadores foram considerados como de alto risco de viés.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para estatística descritiva, foi determinada a normalidade e homocedasticidade da distribuição dos parâmetros avaliados, através do teste de Kolmogorov-Smirnov, e sua frequência foi então expressa como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Análise bivariada foi conduzida para variáveis estudadas, através do teste paramétrico de Pearson ou coeficiente de correlação de Pearson (pearson R).

Para análise de sensibilidade, onde foi testada a diferença do risco de viés global dos estudos com a alteração de variáveis, foi utilizado a análise emparelhada de McNemar-Bowker (141).

Os resultados foram considerados significativos quando o *p-valor* foi inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

A maioria dos estudos, 176 (40,7%) são de origem americana, 117 (27,1%) estudos foram realizados em países europeus e 139 (32,2%) foram realizados em outros países. Os países com maior número de estudos publicados foram Estados Unidos, seguido do Reino Unido e Austrália com 40,7%, 12,7% e 8,1% de estudos respectivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição dos estudos conforme país de realização.

País	Nº estudos	%
Estados Unidos	176	40,7
Reino Unido	55	12,7
Austrália	35	8,1
Canadá	31	7,2
Índia	18	4,2
Espanha	17	3,9
China	9	2,1
Holanda	9	2,1
Suécia	7	1,6
Brasil	5	1,2
Jordânia	5	1,2
Outros	65	15,0

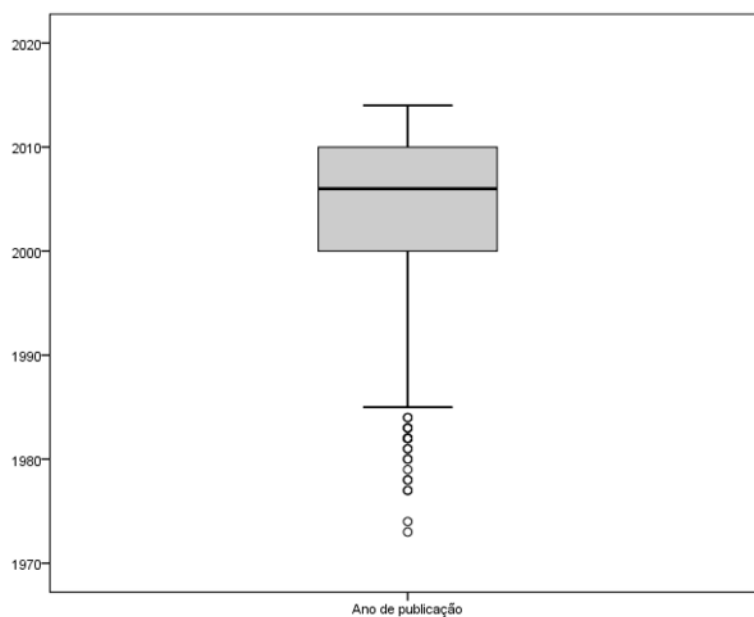
Considerando o total de estudos onde havia informação clara sobre o número de participantes incluídos (N=420), a média de participantes foi de 1807,3 com desvio padrão (DP) de 23654,4 e mediana de 150,5 com intervalo interquartil (IIQ) de 90-338,8. A relação das variáveis contínuas se encontram na tabela abaixo.

Tabela 2. Relação de variáveis contínuas.

	N total estudos	Média participantes	DP	Mediana participantes	1º quartil	3º quartil
Nº participantes randomizados	420	1807,3	23654,4	150,5	90,0	338,8
Nº inicial participantes GI	382	937,6	11803,9	80,0	48,0	187,3
Nº inicial participantes GC	378	986,6	13058,1	74,5	41,8	173,5
Nº final participantes GI	380	818,2	11737,6	63,0	37,3	148,0
Nº final participantes GC	373	887,6	13059,3	61,0	32,0	139,0
Perdas GI (%)	337	15,6	15,9	11,6	3,2	23,1
Perdas GC (%)	330	14,9	15,9	11,0	2,5	21,8

Nota: GI= grupo intervenção; GC= grupo controle

O ano de publicação dos estudos apresentou uma mediana de 2006 com um IIQ (25-75%) de 2000-2010, em uma distribuição assimétrica (assimetria= -1,397; erro padrão= 0,117).

**Figura 6.** Distribuição dos estudos segundo ano de publicação.

Do total de 432 estudos, 227 definiram algum desfecho como primário e 199 estudos utilizaram algum desfecho para cálculo do tamanho da amostra. Dos 227 que definiram desfecho primário, 171 elencaram apenas um desfecho como primário, e este foi escolhido para o julgamento do risco de viés, os outros 56 estudos elencaram mais de um desfecho como primário. Para estes que elencaram mais de um desfecho primário a escolha do desfecho para o julgamento do risco de viés obedeceu a ordem definida nos métodos. Em 44 estudos o desfecho utilizado para o julgamento do risco de viés foi definido a partir do desfecho utilizado pelos autores no cálculo do tamanho da amostra, em 74 estudos a escolha foi a partir dos objetivos descritos pelo autor do estudo e em 87 estudos a escolha do desfecho foi realizada de forma arbitrária considerando a percepção pessoal de importância dos desfechos. A definição dos desfechos pelos autores do estudo e os critérios utilizados para escolha dos desfechos para julgamento do risco de viés constam na **Tabela 3** e **Tabela 4** respectivamente.

Tabela 3. Definição dos desfechos pelos autores dos estudos.

A partir do relato do autor	Sim n (%)	Não n(%)
Definiu algum desfecho como primário	227 (52,5%)	205 (47,5%)
Definiu um desfecho como primário	171	
Definiu mais de um desfecho como primário	56	
Definiu algum desfecho para cálculo do tamanho da amostra	199 (46,1%)	233 (53,9%)

Tabela 4. Critérios utilizados para escolha do desfecho para avaliação do risco de viés.

Escolha do desfecho para julgamento do viés	n (%)
Critério desfecho primário apenas	171 (39,6%)
Critério desfecho primário + cálculo da amostra	20 (4,6%)
Critério desfecho primário + arbitrário	36 (8,3%)
Critério cálculo tamanho da amostra apenas	44 (10,2%)
Critério objetivo do estudo	74 (17,1%)
Critério arbitrário	87 (20,2%)
TOTAL	432 (100%)

Considerando que para cada estudo foi escolhido um desfecho para o julgamento do risco de viés, do total de 432 desfechos, 237 (54,9%) foram classificados como objetivos e 195 (45,1%) foram classificados como subjetivos. Entre os desfechos subjetivos, em 111 (56,9%) foram utilizados instrumentos validados para a medida (**Tabela 5**). Do total de desfechos 129 ou 29,9% foram considerados desfechos autorrelatados pelos participantes do estudo.

Tabela 5. Classificação dos desfechos escolhidos para julgamento do risco de viés.

Classificação dos Desfechos (N=432)	n (%)
Desfechos Objetivos	237 (54,9%)
Desfechos Subjetivos	195 (45,1%)
Desfechos Subjetivos Validados	111 (56,9%)
Desfechos Subjetivos não Validados	84 (43,1%)
Desfechos autorrelatados	129 (29,9%)

Ainda considerando a classificação ECHO de desfechos e as variáveis de processo, dos desfechos selecionados para o julgamento do risco de viés, a maioria foi classificada como variáveis de processo 197 (45,6%) seguidos dos desfechos clínicos 175 (40,5%) humanísticos 44 (10,2%) e econômicos 16 (3,7%) (**Figura 7**).

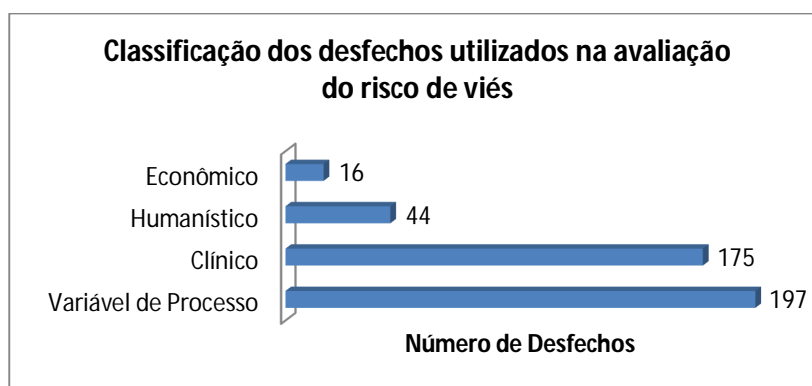


Figura 7. Classificação dos desfechos em Econômicos, Clínicos, Humanísticos e Variáveis de Processo.

5.2 RISCO DE VIÉS

Considerando o risco global de viés para os 432 estudos de intervenções farmacêuticas, 36 (8,3%) apresentaram baixo risco de viés, 196 (45,4%) apresentaram risco incerto de viés e 200 (46,3%) foram classificados como de alto risco (**Figura 8**).

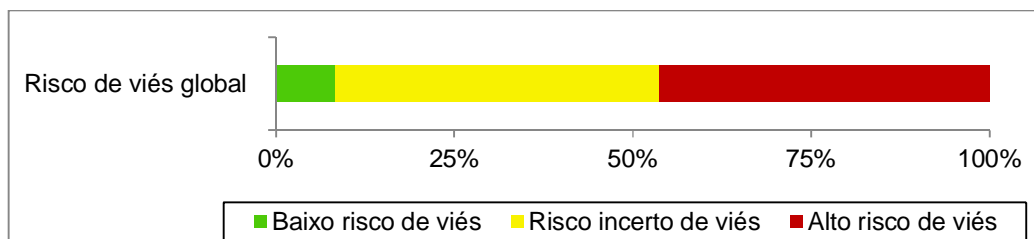


Figura 8. Risco de viés global dos estudos de intervenções farmacêuticas.

A representação gráfica da frequência do risco de viés dentro de cada domínio e do risco de viés global dos estudos de intervenções farmacêuticas está representado na figura abaixo. Para cada estudo, o julgamento do risco de viés nos domínios e o risco de viés global consta no **Apêndice B**.

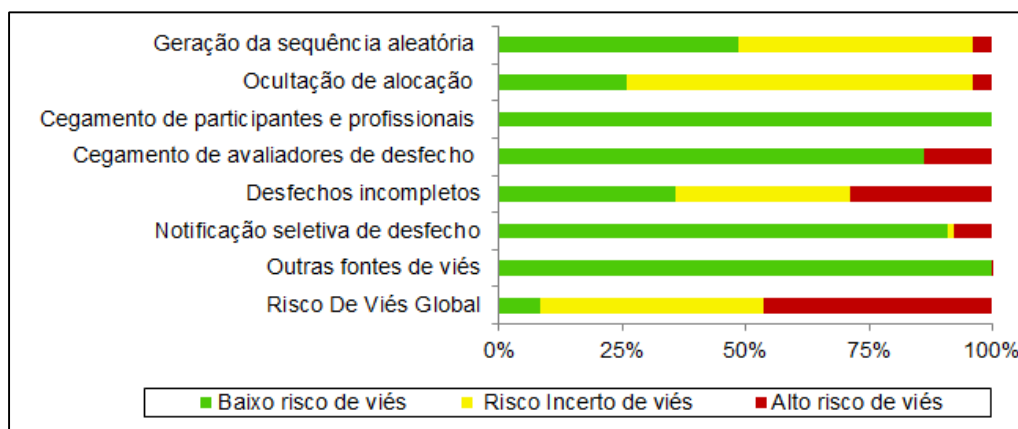


Figura 9. Risco de viés nos domínios e risco de viés global.

Na **Tabela 6** consta a frequência do julgamento do risco de viés para cada domínio. Os domínios que apresentaram mais estudos com alto risco de viés foram o viés de atrito seguido do viés de detecção, enquanto que os domínios que mais apresentaram estudos com risco incerto de viés foi o viés de ocultamento da alocação seguido do viés geração da sequência aleatória.

Tabela 6. Risco de viés global e risco de viés nos domínios.

	Baixo Risco de viés n(%)	Risco Incerto de viés n(%)	Alto risco de viés n(%)
Risco de viés global	36 (8,3%)	196 (45,4%)	200 (46,3%)
Geração sequência aleatória	210 (48,6%)	205 (47,5%)	17 (3,9%)
Ocultamento da alocação	112 (25,9%)	303 (70,1%)	17 (3,9%)
Viés de performance	432 (100,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Viés de detecção	372 (86,1%)	0 (0%)	60 (13,9%)
Viés de atrito	154 (35,6%)	154 (35,6%)	124 (28,7%)
Viés de relato	393 (91,0%)	5 (1,2%)	34 (7,9%)
Outros vieses	431 (99,8%)	0 (0%)	1 (0,2%)

Considerando que a presença de um ou mais domínios julgados como alto risco de viés, classifica o estudo de maneira geral como alto risco, entre os 200 estudos com alto risco de viés global, 155 apresentaram apenas um domínio classificado como alto risco de viés, 37 estudos apresentaram dois domínios classificados como alto risco de viés e 8 estudos apresentaram três domínios classificados como de alto risco. Dentre os 155 estudos que apresentaram apenas um domínio como alto risco de viés, em 98 deles o domínio que determinou este julgamento foi o viés de atrito (**Tabela 7**). Não apresentaram nenhum domínio classificado como alto risco de viés 232 estudos.

Trezentos e cinquenta e um estudos apresentaram no mínimo um domínio classificado como risco incerto de viés. Considerando o risco de viés global, desses 155 foram classificados como de alto risco de viés e 196 estudos foram classificados como de risco incerto de viés. Entre os 196 estudos com risco incerto de viés, 104 tiveram apenas um domínio julgado como incerto e o restante dos domínios avaliados como baixo risco de viés, 90 estudos tiveram dois domínios avaliados como risco incerto e dois estudos com três domínios avaliados como risco incerto de viés.

Tabela 7. Frequência dos domínios com alto risco de viés entre os estudos que tiveram apenas um domínio julgado como alto risco de viés (N = 155).

Domínio alto Risco	N estudos (%)
Geração sequência aleatória	0 (0%)
Ocultamento da alocação	0 (0%)
Viés de performance	0 (0%)
Viés de detecção	34 (21,9%)
Viés de atrito	98 (63,2%)
Viés de relato	22 (14,2%)
Outros vieses	1 (0,6%)
TOTAL	155 (100%)

Para o domínio de viés de seleção, considerando a geração de números randômicos, 17 estudos apresentaram alto risco de viés, 205 não descreveram o método utilizado para randomização tornando impossível o julgamento da adequação do método, sendo portanto, classificados como risco incerto de viés e 210 foram classificados como baixo risco de viés (**Tabela 6**). Dentre os que descreveram métodos de randomização permitindo o julgamento do parâmetro, 210 foram considerados como aceitáveis, entre esses 183 (87,1%) utilizaram tabela de números randômicos. O restante dos estudos (12,9%) indicou a utilização de outros métodos de randomização como lançamento de moeda, e método de sorteio. Dentre os métodos julgados como inadequados ou previsíveis, foram relatados em alguns estudos a randomização por número de inscrição ou de registro, por data de admissão hospitalar e por ordem de recrutamento no estudo.

A falta de informações para julgar a realização do ocultamento da sequência aleatória ocorreu em 303 estudos que foram classificados como risco incerto de viés, 112 estudos foram classificados como de baixo risco de viés e 17 foram considerados como de alto risco de viés (**Tabela 6**).

Para o domínio de performance todos os estudos foram considerados como risco baixo de viés devido a dificuldade de cegamento relacionado às intervenções não farmacológicas. Do total de estudos incluídos, em 25 foi descrito o cegamento somente dos participantes do estudo, 1 relatou o cegamento somente dos

profissionais do cuidado e 3 estudos descreveram cegamento de participantes e profissionais do cuidado. Quando relacionamos os desfechos reportados pelo paciente com o cegamento dos participantes, temos que 124 estudos utilizaram desfecho autorrelatado pelo participante e não tiveram seus participantes cegados. Considerando a atuação do profissional que realiza a intervenção temos que em 320 estudos este profissional não atuava nos dois grupos intervenção e controle. Em 94 estudos o profissional do cuidado atuava em ambos grupos e em 18 estudos não foi possível a determinação por falta de uma descrição mais detalhada da intervenção.

Para o domínio viés de detecção 13,9% dos estudos foram considerados como alto risco de viés enquanto que 86,1% dos estudos foram considerados como baixo risco de viés (**Tabela 6**). Em 79 estudos foi relatado o cegamento do avaliador. Em 237 estudos os desfechos escolhidos para julgamento do risco de viés foram considerados como objetivos. Estes foram considerados como de baixo risco de viés independente do cegamento do avaliador, o que ocorreu em 33 estudos. Em 195 estudos em que desfechos subjetivos foram escolhidos para julgamento do risco de viés, 110 mediram o desfecho com instrumentos validados e também foram considerados de baixo risco de viés independente do cegamento do avaliador, o que ocorreu em 21 estudos. Entre os outros 85 estudos em que o desfecho foi classificado como subjetivo mas o instrumento utilizado para a medida não era validado houve descrição de cegamento em 25 estudos que foram considerados de baixo risco de viés para o domínio detecção. Para os 60 estudos restantes nos quais foram utilizados desfechos subjetivos não validados, na ausência de cegamento do avaliador, foram considerados como de alto risco de viés. A relação das características dos desfechos avaliados com o cegamento do avaliador do desfecho e o julgamento do risco de viés para o domínio detecção consta na **Tabela 8**.

Quando observamos todos os desfechos avaliados pelos autores dentro do mesmo estudo, do total de 432 estudos, 246 (56,9%) estudos utilizavam para a medida da intervenção tanto desfechos objetivos quando desfechos subjetivos, enquanto que 186 (43,1%) estudos utilizavam exclusivamente desfechos objetivos ou desfechos subjetivos. Em 12 estudos que relataram cegamento do avaliador observou-se que esse cegamento não ocorria para todos os desfechos avaliados no mesmo ensaio.

Tabela 8. Relação das características dos desfechos com o cegamento dos avaliadores e o julgamento no domínio viés de detecção.

Características dos desfechos	Cegamento		Risco de viés
	avaliadores	n(%)	
Desfechos objetivos	Não	204 (47,2%)	Baixo
Desfechos objetivos	Sim	33 (7,6%)	Baixo
Desfechos subjetivos com instrumento validado	Não	89 (20,6%)	Baixo
Desfechos subjetivos com instrumento validado	Sim	21 (4,9%)	Baixo
Desfechos subjetivos sem instrumento validado	Não	60 (13,9%)	Alto
Desfechos subjetivos sem instrumento validado	Sim	25 (5,8%)	Baixo

No domínio viés de atrito ou perda de participantes/dados, 28,7% dos estudos foram considerados como alto risco de viés, 35,6% dos estudos tiveram risco incerto de viés e 35,6% foram considerados com baixo risco de viés (**Tabela 6**). A mediana da porcentagem de perdas nos grupos intervenção e controle foi de 11,6% (IIQ 3,2-23,1) e 11,0% (IIQ 2,5-21,8) respectivamente (**Tabela 2**). Considerando a perda de participantes/dados no estudo, 49 (11,3%) estudos não apresentaram perda de participantes/dados nos grupos intervenção e controle, 86 (19,9%) tiveram perda $\leq 5\%$; 131 (30,3%) estudos apresentaram perda $\leq 10\%$; 216 (50,0%) estudos apresentaram perda de participantes/dados $\leq 20\%$; e 124 (28,7%) estudos tiveram perda $> 20\%$. E em 92 (21,3%) estudos não foi possível o cálculo de perda de participantes por falta de informações em ambos os braços (**Figura 10**).

Quando observamos se havia variação na porcentagem de perda em relação aos desfechos dentro de um mesmo estudo encontramos que em 38 estudos foi detectado que a porcentagem de participantes ou dados perdidos era diferente para diferentes desfechos medidos pelo autor.

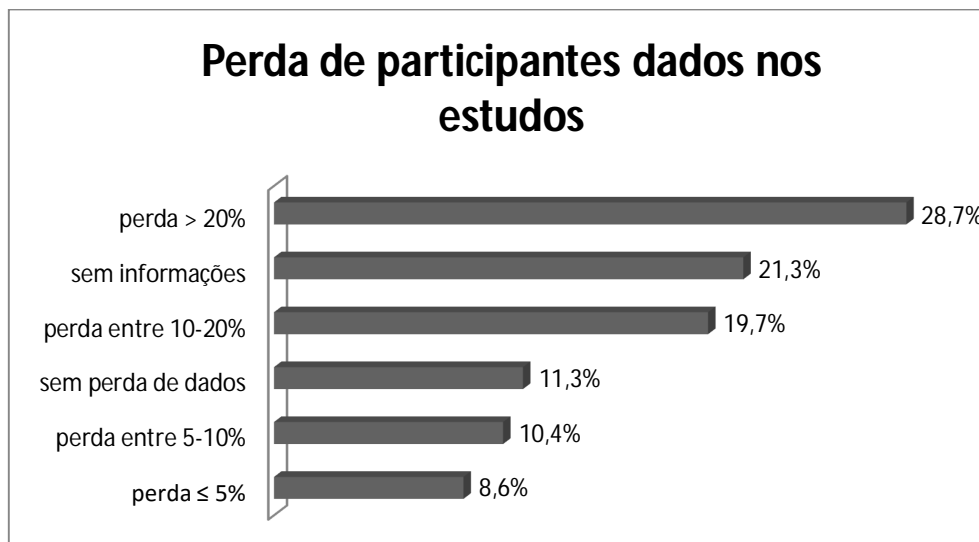


Figura 10. Frequência de estudos em relação a porcentagem de perda de participantes ou dados no domínio viés de atrito.

Com relação a diferença de porcentagem de perda de participantes entre grupos intervenção e controle, em 220 (50,9%) estudos a diferença encontrada foi $\leq 5\%$, em 271 a diferença de perda de participantes entre grupo intervenção e controle foi $\leq 10\%$ (51 estudos tiveram diferença nas perdas $>5,0$ e $\leq 10\%$) e 310 estudos tiveram diferença de perdas entre intervenção e controle $\leq 20\%$ (39 estudos tiveram perda >10 e $\leq 20\%$). Em 21 estudos a diferença na porcentagem de perdas ultrapassou 20% e em 101 estudos não foi possível o cálculo ou não havia o relato de informações sobre a perda de participantes/dados em pelo menos um dos braços.

Quando analisamos os motivos relacionados a perda de participantes, dos 383 estudos que apresentaram perdas, 272 (62,9%) estudos descreveram algum motivo para perda de participantes e em 111 (29,0%) deles não foi descrito nenhum motivo. Dos 272 estudos que descreveram algum motivo de perda, 186 descreveram os motivos isoladamente nos grupos controle e intervenção e 86 descreveram os motivos de perda de forma geral. Em nove estudos foi detectada possibilidade de perda de participantes relacionados à intervenção.

Com relação à descrição do tratamento estatístico dos dados, 99 estudos descreveram a análise por intenção de tratar, 306 descreveram análise por protocolo, 21 estudos descreveram análise por intenção de tratar e por protocolo e o restante (6 estudos) descreveu outros métodos ou não relatavam informações

suficientes sobre análise estatística. Entre os 120 estudos que descreveram na metodologia a análise por intenção de tratar, somente 44 (36,7%) descreveu com mais detalhes como foi realizada a análise. O restante dos 76 (63,3%) estudos não descreveram como realizaram as análises ou a descrição foi muito deficiente.

Para o viés de notificação seletiva, 393 (91%) estudos foram considerados com baixo risco de viés, 34 (7,9%) classificados como alto risco de viés e 5 (1,2%) estudos com risco incerto de viés (**Tabela 6**). O protocolo do estudo publicado foi localizado em 49 estudos. Desses, 20 estudos não mostraram concordância entre o protocolo e os artigos contendo os resultados no que se refere aos desfechos avaliados. Já a concordância entre os métodos e o resultado em um mesmo manuscrito foi insatisfatória em 9 estudos.

No domínio de outros vieses apenas um estudo foi avaliado como de alto risco de viés. Dois estudos apresentaram interrupção precoce do ensaio, porém, em um deles foi justificado estatisticamente que essa interrupção não mudaria os resultados até então favoráveis sendo considerado como de baixo risco de viés. O segundo estudo interrompeu o ensaio antes do prazo estipulado sem qualquer justificativa ou menção e portanto este domínio foi considerado como alto risco de viés.

5.3 ANÁLISE BIVARIADA

Quando relacionamos o risco de viés nos domínios com o ano de publicação dos estudos, foi demonstrada correlação positiva entre o número de domínios com baixo risco de viés e o ano de publicação do estudo, onde a frequência dos estudos com domínios julgados como baixo risco de viés aumentaram significativamente entre os estudos mais recentes (Pearson $R=0,259$; $p<0,001$). O contrário ocorreu com os domínios classificados como de risco incerto de viés e alto risco de viés. A frequência desses domínios diminuiu significativamente entre os estudos mais recentes com Pearson $R= -0,199$; $p<0,001$ e Pearson $R=-0,121$; $p<0,001$ respectivamente.

Comparando os estudos publicados antes de 1996 com os estudos publicados após 1996 (incluindo 1996) houve diferença significativa no risco de viés global. Houve aumento de 9,7% entre os estudos classificados como de baixo risco

de viés e diminuição de 13,8% entre os estudos classificados como alto risco de viés (**Tabela 9**). Comparando os estudos publicados antes de 2001 com os estudos publicados após 2001 (incluindo 2001) não houve diferença significativa no risco de viés global. Também não houve diferença estatisticamente significativa comparando os estudos publicados antes de 2010 e os estudos publicados após 2010, incluindo 2010.

Tabela 9. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e o ano de publicação dos estudos.

Ano de Publicação	N total	Baixo Risco n(%)	Risco Incerto n(%)	Alto Risco n(%)	p-valor*
Antes de 1996	62	0 (0,0%)	26 (41,9%)	36 (58,1%)	0,015
Após 1996	370	36 (9,7%)	170 (45,9%)	164 (44,3%)	
Antes 2001	110	5 (4,5%)	48 (43,6%)	57 (51,8%)	0,164
Após 2001	322	31 (9,6%)	148 (46,0%)	143 (44,4%)	
Antes 2010	310	25 (8,1%)	158 (44,5%)	147 (47,4%)	0,752
Após 2010	122	11 (9,0%)	38 (47,5%)	53 (43,3%)	

*Chi quadrado de Pearson

Estratificando os estudos por área geográfica não houve diferença significativa no risco de viés global (**Tabela 10**). Também não houve diferença estatística quando estratificamos por área geográfica e por data de publicação dos estudos onde foram incluídos somente os estudos publicados após 1996.

Tabela 10. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e área geográfica e ano de publicação.

Risco de Viés	Total de estudos (N=432)*			Estudos publicados após 1996 (N=370)**		
	Estados Unidos n(%)	Europa n(%)	Outros n(%)	Estados Unidos n(%)	Europa n(%)	Outros n(%)
Baixo	9 (5,1%)	13 (11,1%)	14 (10,1%)	9 (7,1%)	13 (11,8%)	14 (10,4%)
Incerto	80 (45,5%)	46 (39,3%)	70 (50,4%)	59 (46,8%)	42 (38,2%)	69 (51,5%)
Alto	87 (49,4%)	58 (49,6%)	55 (39,6%)	58 (46,0%)	55 (50,0%)	51 (38,1%)
TOTAL	176	117	139	126	110	134

*Chi quadrado Pearson p=0,112
 **Chi quadrado Pearson p=0,210

A avaliação comparativa entre o risco de viés global com tamanho amostral e características do desfecho se encontra na **Tabela 11**. Dos 420 estudos em que foi possível a determinação do número de participantes inicialmente randomizados conforme relatado na publicação, não houve diferença significativa no risco de viés global entre estudos com mais de 100 participantes randomizados e menos de 100 participantes randomizados. Também não houve diferença no risco de viés entre estudos com menos de 400 participantes randomizados quando comparados aos estudos com mais de 400 participantes randomizados.

Quando estratificamos os estudos entre aqueles que definiram algum desfecho como primário e os que não definiram nenhum desfecho como primário encontramos diferença significativa no risco de viés global. Entre os 205 estudos que não definiram nenhum desfecho como primário temos que 3,4% foram julgados como de baixo risco de viés, enquanto que entre os 227 estudos que definiram algum desfecho como primário temos uma porcentagem maior de estudos julgados como de baixo risco de viés (12,8%).

Quando estratificamos os estudos pela classificação ECHO de desfechos e variáveis de processo encontramos diferença significativa no risco de viés global. Entre os estudos onde foram avaliados desfechos econômicos para o julgamento do risco de viés, a porcentagem de estudos julgados como de baixo risco de viés foi de 37,5%. Entre os estudos nos quais foram avaliados desfechos clínicos e variáveis de processo a frequência de estudos julgados como baixo risco de viés foi de 11,4% e

5,1% respectivamente. E entre os estudos onde foram avaliados desfechos humanísticos nenhum estudo foi considerado como de baixo risco de viés. Também foi encontrada diferença significativa no risco de viés global entre os estudos onde foram avaliados desfechos subjetivos em comparação com estudos onde foram avaliados desfechos objetivos.

Tabela 11. Avaliação comparativa entre o risco de viés global e outras variáveis.

Variável	N total	Baixo Risco n(%)	Risco Incerto n(%)	Alto Risco n(%)	p-valor*
Número participantes (N estudos=420)					
>100	298	28 (9,4%)	135 (45,3%)	135 (45,3%)	0,61
<100	122	8 (6,6%)	55 (45,1%)	59 (48,4%)	
>400	90	10 (11,1%)	34 (37,8%)	46 (51,1%)	0,238
<400	330	26 (7,9%)	156 (47,3%)	148 (44,8%)	
Definiram algum desfecho como primário?					
Sim	227	29 (12,8%)	100 (44,1%)	98 (43,2%)	0,002
Não	205	7 (3,4%)	96 (46,8%)	102 (49,8%)	
Classificação ECHO					
Clínico	175	20 (11,4%)	84 (48,0%)	71 (40,6%)	<0,001
Humanístico	44	0 (0,0%)	25 (56,8%)	19 (43,2%)	
Econômico	16	6 (37,5%)	3 (18,8%)	7 (43,8%)	
Processo	197	10 (5,1%)	84 (42,6%)	103 (52,3%)	
Classificação desfecho					
Subjetivo	195	8 (4,1%)	65 (33,3%)	122 (62,6%)	<0,001
Objetivo	237	28 (11,8%)	131 (55,3%)	78 (32,9%)	
*chi quadrado Pearson					

5.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

O julgamento do risco de viés global se alterou significativamente para todos os novos critérios incluídos e retirados exceto para o critério diferença >20% na porcentagem de perdas entre GI (grupo intervenção) e GC (grupo controle), onde a proporção dos estudos com alto, baixo e risco incerto de viés ficou igual à proporção na análise principal de risco de viés global.

Para os dois critérios relacionados ao viés de performance, houve aumento significativo na porcentagem de estudos com alto risco de viés global (**Tabela 12**). Para o critério desfecho autorrelatado na ausência de cegamento do participante e para o critério contaminação dos grupos intervenção e controle o aumento na proporção de estudos de alto risco de viés foi semelhante, na ordem de 12,3% e 11,1% respectivamente com relação ao modelo básico.

Tabela 12. Alteração no risco de viés global após adição de novos critérios no domínio performance.

	Baixo Risco	Risco Incerto	Alto Risco	p-valor*
	n(%)	n(%)	n(%)	
Risco de viés modelo Básico	36 (9,0%)	196 (44,7%)	200 (46,3%)	
Risco de viés após adição de novos critérios				
Desfecho autorrelatado e falta de cegamento dos participantes	33 (7,6%)	146 (33,8%)	253 (58,6%)	<0,001
Contaminação grupos intervenção e controle	28 (6,5%)	156 (36,1%)	248 (57,4%)	<0,001

*teste McNemar-Bowker

Para o domínio viés de atrito, a diminuição do limite de corte de 20% para 10% mostrou alteração significativa para o risco de viés global, onde houve aumento expressivo da porcentagem de estudos com alto risco de viés de 46,3% para 74,3%, sendo o critério que mostrou maior diferença em relação ao modelo básico de julgamento (**Tabela 13**). Também houve alteração significativa quando consideramos como alto risco de viés os estudos que mostravam uma diferença na porcentagem de perdas entre GI e GC >10%. Quando o limite de diferença na porcentagem de perdas aumentou para 20% não houve nenhuma alteração na

proporção de estudos em relação a risco de viés global principal. Para os critérios que exigiam dos estudos maior detalhamento dos motivos de perdas de dados ou participantes e maior detalhamento do método utilizado para o tratamento dos dados perdidos, o risco de viés global dos estudos também demonstrou alteração significativa com aumento na proporção de estudos com risco incerto de viés.

Tabela 13. Alteração no risco de viés global após adição de novos critérios no domínio atrito.

	Baixo Risco n(%)	Risco Incerto n(%)	Alto Risco n(%)	p-valor*
Risco de viés modelo Básico	36 (9,0%)	196 (44,7%)	200 (46,3%)	
Risco de viés após adição de novos critérios				
Perda de participantes/dados >10%	24 (5,6%)	87 (20,1%)	321 (74,3%)	<0,001
Diferença >10% porcentagem de perda de participantes entre GI e GC	35 (8,1%)	190 (44,0%)	207 (47,9%)	0,030
Diferença >20% porcentagem de perda de participantes entre GI e GC	36 (9,0%)	196 (44,7%)	200 (46,3%)	-
Não descrição de motivos de perdas isoladamente nos GI e GC	31 (7,2%)	201 (46,5%)	200 (46,3%)	0,025
Não descrição sobre como foi realizada a análise por ITT	21 (4,9%)	211 (48,8%)	200 (46,3%)	<0,001

*teste McNemar-Bowker

Nota: GI= grupo intervenção; GC= grupo controle.

No domínio detecção, com a retirada do critério validação de instrumento, onde todos os desfechos classificados como subjetivos na ausência de cegamento do avaliador foram considerados como alto risco de viés, houve aumento significativo na proporção de estudos com alto risco de 46,3% para 57,2% (**Tabela 14**).

Tabela 14. Alteração no risco de viés global após retirada de critério no domínio detecção.

	Baixo Risco	Risco Incerto	Alto Risco	p-valor*
	n(%)	n(%)	n(%)	
Risco de viés modelo Básico	36 (9,0%)	196 (44,7%)	200 (46,3%)	
Risco de viés após retirada de critérios				
validação do instrumento em desfechos subjetivos	35 (8,1%)	150 (34,7%)	247 (57,2%)	<0,001
*teste McNemar-Bowker				

6 DISCUSSÃO

Os resultados do risco de viés global nos estudos de intervenção farmacêutica mostraram que apenas 8,3% dos estudos foram considerados como de baixo risco de viés, 45,4% foram considerados como de risco incerto de viés e 46,3% foram considerados com alto risco de viés. Não apresentaram nenhum domínio classificado como alto risco de viés 232 estudos. Porém, apenas 36 estudos tiveram todos os domínios classificados como de baixo risco e portanto foram considerados como baixo risco de viés global. Os outros 196 estudos foram classificados como de risco incerto. Bayoumi *et al.* (2009), em revisão sistemática sobre a atuação do farmacêutico na reconciliação medicamentosa, julgou que havia presença de vieses em todos os quatro ensaios controlados incluídos. Outras revisões sistemáticas que testavam intervenções não farmacológicas em pacientes hipertensos consideraram os ensaios controlados incluídos como de qualidade fraca a moderada (121,123).

Estudos com no mínimo um domínio classificado como risco incerto de viés ocorreu em 351 (81,25%) deles o que indica a existência de falhas na descrição dos elementos essenciais para julgamento do risco de viés em uma quantidade expressiva de ensaios controlados de intervenções farmacêuticas. O domínio que apresentou maior deficiência de relato foi o viés de seleção onde a alocação sigilosa da sequência aleatória não foi descrita com detalhes em 70,1% dos estudos. Quando observamos o relato sobre o método de randomização, 47,5% dos estudos não o descreveu adequadamente. O domínio de atrito também apresentou grande frequência de estudos com problemas de relato que dificultavam o julgamento, onde 35,6% dos estudos apresentaram este domínio como de risco incerto de viés. Revisões sistemáticas prévias avaliando também intervenções farmacêuticas encontraram resultados semelhantes. Fahey *et al.* (2005) encontrou deficiência no viés de seleção onde dos 56 ensaios controlados randomizados incluídos apenas 34% declararam o processo de randomização e apenas 11% tiveram alocação sigilosa considerada adequada. Na revisão sistemática de Haynes *et al.* (2008), dos 78 ensaios incluídos sobre adesão medicamentosa, apenas um quarto deles relatavam informações sobre o ocultamento da sequência aleatória. Para Glynn *et*

al. (2010a), dos 72 estudos incluídos, 42% relataram o processo de randomização e 19% relataram ocultamento.

Ainda no domínio seleção, apresentaram alto risco de viés 17 estudos no parâmetro geração da sequência aleatória e os mesmos 17 estudos apresentaram alto risco de viés no parâmetro ocultação da sequência aleatória. A coincidência do risco de viés para esses critérios é justificada considerando que uma inadequada randomização muitas vezes leva à impossibilidade de ocultação da sequência aleatória. Por exemplo, a randomização a partir da data de ingresso no estudo permite a previsão de onde este participante será alocado.

Entre os ensaios controlados avaliados tivemos grande proporção (47,0%) de estudos julgados como de alto risco de viés. Entre os 200 estudos com alto risco de viés global, 155 apresentaram apenas um domínio classificado como alto risco de viés, ou seja, a maioria dos estudos classificados como alto risco foram assim classificados devido à inadequação de apenas um domínio. Dentre os 155 estudos que apresentaram apenas um domínio como alto risco de viés, em 98 deles o domínio que determinou este julgamento foi o viés de atrito, o que indica que este domínio é problemático entre estudos de intervenções farmacêuticas onde é frequente a perda de participantes acima de 20%.

Considerando o julgamento do risco de viés nos domínios individualmente, o domínio mais julgado como de alto risco de viés foi o viés de atrito, com 28,7% de estudos. Para este domínio também foi encontrada quantidade expressiva de estudos classificados como de risco incerto de viés (35,6%). A perda de participantes ou dados acima de 20% foi encontrada em quase um terço dos estudos (28,7%) e o baixo número de estudos com análise estatística por intenção de tratar (120 estudos ou 27,7%) foram determinantes para esta classificação. Wood *et al.* (2004) avaliou a perda de dados em ensaios controlados da área médica publicados em revistas pré-especificadas no ano de 2001 e encontrou uma porcentagem menor de estudos com perda de participantes acima de 20%. Dos 71 estudos incluídos, 18% deles apresentaram perda de participantes acima de 20% e 11% dos estudos não apresentou perda de participantes. Entretanto para Fahey *et al.* (2005) e Glynn *et al.* (2010a), duas revisões sistemáticas de intervenções farmacêuticas, perda de seguimento dos participantes maior que 20%, ocorreu em 21% e 25% dos estudos respectivamente. É difícil justificar a grande porcentagem

de estudos de intervenção farmacêutica com perdas significativas de participantes frente aos estudos de intervenções farmacológicas pois os motivos de perdas frequentemente não estão detalhados. Porém, falhas no desenvolvimento metodológico no âmbito do seguimento dos participantes e fatores inerentes aos participantes como falta de motivação frente à intervenções não farmacológicas talvez possam justificar esta diferença.

Dos 383 ensaios controlados farmacêuticos que apresentaram perda de participantes ou dados, em 272 (62,9%) estudos foi descrito algum motivo para a perda. Apesar do número alto de estudos que descreveram perdas, as razões variaram desde uma simples afirmação de que os pacientes perderam o seguimento até, mais raramente, explicações muito específicas. Dos 272 estudos que descreveram algum motivo para perda, 186 (48,6% do total de 383) descreveram os motivos mais detalhadamente, permitindo uma comparação das razões entre os grupos intervenção e controle. Ou seja, apenas a metade dos estudos que tiveram alguma perda descreveram o motivo de modo que permitisse o julgamento do equilíbrio dos motivos entre os grupos. Wood *et al.* encontrou que 60% dos ensaios controlados incluídos no seu estudo relataram razões para os resultados faltantes (20). Os estudos de intervenções farmacológicas parecem ter melhores resultados. Bell *et al.* (2014) em levantamento de ensaios controlados da área médica onde avaliou como eram tratados os dados perdidos, encontrou que 85,7% dos estudos relatavam razões para perda de dados ou participantes mas que essas razões também foram muito heterogêneas com relação a especificidade do relato. (50).

Razões para a falta de dados são extremamente valiosas, uma vez que podem ser úteis para justificar e determinar o método escolhido para análise estatística dos dados. Em qualquer análise, é importante que as suposições feitas estejam claramente indicadas, justificadas e verificadas na medida do possível. Na presença de dados em falta, análises de sensibilidade devem explorar a robustez das conclusões permitindo análise das hipóteses alternativas.

A definição de parâmetros para a determinação do risco de viés no domínio viés de atrito é pouco clara na ferramenta da Cochrane. Muitos estudos apontam este domínio como problemático no contexto da concordância de julgamento entre avaliadores. Em vista disso, utilizamos a definição de Da costa *et al.* (2014) para julgar este critério de maneira mais objetiva, onde foi definido entre outros

parâmetros, a porcentagem de 20% de limite de perdas. Apesar de ser recomendado por alguns autores (52) considerar a frequência do evento para determinar a porcentagem de perda específica, optamos por escolher a mesma porcentagem para todos os estudos por conta da heterogeneidade quanto às condições clínicas pesquisadas e aos diferentes desfechos utilizados.

Uma característica dos ensaios controlados de intervenções não farmacológicas é a dificuldade de cegamento dos participantes e profissionais responsáveis pela intervenção. Por esta dificuldade de cegamento todos os estudos da nossa amostra foram considerados como de baixo risco de viés para o domínio viés de performance. Apenas quatro estudos relataram o cegamento tanto dos profissionais do cuidado quanto dos participantes, e portanto, se considerássemos este, um critério para o julgamento do risco de viés, apenas 4 estudos seriam julgados como de baixo risco de viés e 428 estudos seriam considerados de alto risco de viés.

Mesmo com a dificuldade de alcançar o cegamento, alguns ensaios controlados da amostra avaliada se preocuparam em minimizar a possibilidade de viés, utilizando algumas estratégias. O chamado *Zelen's design* (142) foi utilizado por Lim *et al.* e consiste na aplicação de consentimento informado com diferente conteúdo nos grupos intervenção e controle com objetivo de diminuir o efeito Hawthorne. Todos os participantes recebem o consentimento informado sobre as entrevistas a serem realizadas para coleta de dados mas somente o grupo intervenção recebe outro consentimento após randomização que informa sobre a intervenção a ser realizada (143). Para medir a influência do efeito Hawthorne sobre os resultados, Wahlstrom *et al.* selecionou um segundo grupo controle depois de já iniciado o estudo onde foram avaliados os mesmos desfechos do grupo controle inicial e grupo intervenção (144).

De fato o número de estudos que relatam alcançar o cegamento dos profissionais do cuidado é menor em relação ao número de estudos que relatam o cegamento dos participantes, o que indica uma maior dificuldade em cegar quem está provendo a intervenção. Nos ensaios controlados avaliados, 28 relataram o cegamento dos participantes e apenas quatro relataram o cegamento dos profissionais do cuidado. Este cegamento foi descrito como sendo possível pois o treinamento e atuação dos profissionais do cuidado sobre os participantes no grupo

intervenção e controle foram muito similares. No estudo de Basheti *et al.* os farmacêuticos que proveram a intervenção foram treinados a realizar o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com asma. Ambos os grupos receberam o acompanhamento farmacoterapêutico sendo que no grupo intervenção o acompanhamento ocorreu de forma mais intensa (145). Em outro ensaio controlado, em que foi avaliado o impacto da revisão de prescrição na redução do número de problemas relacionados a medicamentos, a randomização das prescrições era realizada após a revisão. As recomendações de alterações eram enviadas aos médicos, somente após a randomização, para o grupo intervenção (146). Ainda em intervenções não farmacológicas uma medida para diminuir o risco de viés devido à falta de cegamento dos profissionais que atuam na intervenção, seria o seguimento de um protocolo de intervenção restrito, ou seja, um protocolo que permitisse mínima ou nenhuma variação de conduta (147).

Na avaliação do viés de detecção o risco de viés dependerá das características intrínsecas do desfecho, mais especificamente do grau de possibilidade de variação de interpretações do resultado. Desfechos considerados como objetivos são considerados como menos propensos a interpretações diferentes enquanto que desfechos subjetivos estão submetidos a maior variação de interpretações a depender do indivíduo que irá julgar o resultado. Considerando que há variação no conceito utilizado para a classificação (86) é imprescindível que os autores dos ensaios controlados especifiquem os critérios utilizados para medir o desfecho e os avaliadores do risco de viés especifiquem a classificação utilizada para esses desfechos. Facilmente poderíamos considerar o desfecho número de quedas em idosos como um desfecho objetivo, já que este tipo de desfecho dicotômico parece não dar margem para interpretações distintas. Porém o conceito de queda utilizado pelo autor deve estar claro na metodologia utilizada, pois ainda assim podemos ter diferentes interpretações entre estudos sobre esse desfecho.

Nos estudos de intervenções não farmacológicas o cegamento do avaliador dos desfechos parece ser o mais factível quando comparado a outras populações com possibilidade de cegamento como participantes ou profissionais do cuidado. No entanto apenas em 79 (18,3%) estudos foi relatado o cegamento do avaliador. Valor semelhante foi encontrado em revisão sistemática que avaliou intervenções

farmacêuticas relacionadas ao aumento de adesão medicamentosa onde 21% dos estudos relataram o cegamento do avaliador (123).

A Colaboração Cochrane descreve que devemos ter um cuidado especial para estudos que utilizam os termos simples-cego e duplo-cego para descrever cegamento pois os conceitos variam conforme alguns autores. Entre os ensaios randomizados avaliados encontramos essa situação. Em um ensaio controlado que mediu o impacto da utilização de calendário posológico de medicamentos em desfechos como adesão medicamentosa, os farmacêuticos eram os profissionais que realizaram a intervenção. O autor descreve seu estudo como simples-cego mas no relato percebe-se que a população que estava cegada eram os médicos dos participantes (148). Portanto nem participantes, nem os profissionais envolvidos diretamente na intervenção e nem tampouco os avaliadores dos desfechos foram cegados. Isso mostra a importância de não apenas verificar a presença destes termos no estudo, mas também de verificar qual população foi cegada e como ocorreu o cegamento.

É recomendado que o julgamento do risco de viés seja realizado por desfecho específico. Está claro que a alteração da escolha de um desfecho dentro do mesmo estudo pode alterar o julgamento principalmente dentro dos domínios relacionados ao cegamento e ao atrito. Neste estudo, além de 56,9% dos ensaios utilizarem desfechos subjetivos e objetivos para medir a intervenção, em 12 estudos o cegamento do avaliador dos desfechos ocorria apenas para alguns desfechos. Além disso, em 38 ensaios controlados o julgamento do risco de viés para o domínio viés de atrito poderia ser alterado com a mudança do desfecho avaliado. Nesses ensaios havia uma porcentagem de perda de dados diferente para diferentes desfechos ou então o tratamento estatístico dos dados perdidos também foi diferente conforme o desfecho avaliado.

Alguns autores consideram o domínio viés de relato de difícil interpretação e é um domínio que apresenta pouca concordância entre os avaliadores devido a maior subjetividade e falta de critérios explícitos para avaliação (80). Da Costa *et al.*(2014), em estudo onde testa o impacto de treinamento na utilização da ferramenta *Risk of Bias* através da definição de parâmetros mais objetivos escolheu não utilizar este domínio na avaliação dos estudos. Em nosso estudo este domínio foi classificado como alto risco de viés em 34 estudos onde foram detectadas discrepâncias nos

desfechos descritos entre os protocolos do estudo, métodos e resultados. A omissão de desfechos foi o problema mais frequentemente encontrado entre os estudos classificados como de alto risco de viés para este domínio. Também foi detectado a alteração da hierarquia dos desfechos, onde um desfecho que era considerado como primário em uma publicação constava como secundário em outra publicação do mesmo estudo. Outras discrepâncias foram encontradas, como alteração do desfecho escolhido para o cálculo do tamanho da amostra, alteração da utilização de instrumentos para medida de um desfecho, como por exemplo, instrumento para medir risco cardiovascular, alteração das análises estatísticas com relação aos dados perdidos e omissão do *p-valor* também ocorreram em alguns estudos que apenas descreviam o resultado como “com significância estatística”.

O viés de notificação seletiva de desfechos é um dos mais difíceis de serem detectados. Isso porque nem todos os estudos possuem um protocolo publicado. Assim, estudos que possuem um protocolo podem ter uma avaliação mais criteriosa, portanto mais chances de ser detectado a presença de vieses em relação aos que não o tem. Além disso, um estudo pode relatar a existência de um protocolo porém a localização dele pode não ser possível, por exemplo por problemas de indexação nas revistas.

O financiamento dos ensaios controlados não foi avaliado nesse trabalho. As intervenções farmacêuticas testadas nos estudos da base do DEPICT são essencialmente compostas por serviços farmacêuticos clínicos, portanto, consideramos que esses estudos estão menos propensos ao interesse de laboratórios ou indústria farmacêutica. Ainda assim, acreditamos que este critério pode ser um fator importante no julgamento do risco de viés de ensaios controlados que avaliam intervenções em saúde, principalmente em estudos que avaliam produtos ou serviços gerados pela indústria.

Quando avaliamos os domínios de maneira individual em relação ao ano de publicação do estudo percebemos uma diminuição significativa do número de domínios com alto risco e risco incerto de viés entre os estudos com publicação mais recente. Também foi comprovado o aumento significativo do número de domínios de baixo risco de viés entre os estudos mais recentes. Isso demonstra uma tendência de melhora no risco de viés dentro dos domínios nos estudos de intervenção farmacêutica. Porém o risco de viés global dos estudos mostrou diferença

significativa somente quando estratificamos os estudos publicados antes de 1996 (surgimento das recomendações CONSORT) e estudos publicados em 1996 e depois. Nenhum estudo publicado antes do ano de 1996 apresentou baixo risco de viés global e comparando este grupo com os de estudos publicados em 1996 e após houve uma diminuição do número de estudos com alto risco de viés. Quando estratificamos os estudos publicados antes e após 2001 e antes e após 2010 não houve diferença significativa no risco de viés global. Hopewell *et al.* em uma revisão sistemática publicada em 2010, observa que embora haja uma tendência de melhoria na qualidade de como reportar adequadamente estudos controlados randomizados ao longo do tempo, a qualidade de como os resultados são descritos atualmente ainda está abaixo de um nível aceitável (25). Em revisão sistemática onde foi analisada intervenções relacionadas a aumento da adesão medicamentosa, entre os estudos realizados antes de 1998, nenhum continha um relato claro sobre o ocultamento da sequência aleatória. Já entre os estudos publicados de 1998 a 2004, 36% reportavam o ocultamento, uma diferença importante no risco de viés e qualidade do relato, e entre 2004 e 2007, uma proporção menor de estudos (29%) descreviam o ocultamento, refletindo uma possível estagnação dos esforços para diminuir o risco de viés (124).

Com o intuito de identificar que fatores poderiam influenciar no risco de viés global dos estudos de intervenções farmacêuticas algumas relações foram testadas. Na estratificação dos estudos por área geográfica para exploração da relação com o risco de viés global não foi demonstrado diferença significativa. Porém percebemos que há maior porcentagem de estudos com baixo risco de viés para aqueles publicados na Europa (11,8%) e em outros continentes (10,1%) em relação aos estudos publicados nos Estados Unidos (5,1%). Quando estratificamos somente os estudos publicados após 1996, com intuito de excluir os estudos publicados antes das recomendações CONSORT, ainda não encontramos diferença significativa entre os grupos, o que indica que a área geográfica não parece um fator que influencia no risco de viés global entre ensaios controlados de intervenções farmacêuticas.

Parece haver uma tendência de estudos de intervenções farmacêuticas com desfechos econômicos a apresentarem baixo risco de viés. Dentre os estudos em que os desfechos econômicos foram escolhidos para avaliação do risco de viés, 37,5% foram julgados como de baixo risco de viés. Para os desfechos clínicos e

variáveis de processos temos 11,4% e 5,1% de estudos julgados como baixo risco respectivamente. Quando os estudos foram julgados por desfechos humanísticos nenhum estudo foi considerado de baixo risco de viés.

Demonstraram uma tendência significativa a apresentar uma avaliação mais favorável do risco de viés os ensaios controlados que definiram algum desfecho como primário. Em nosso estudo 52,5% dos ensaios controlados definiram algum desfecho como primário e 46,1% definiram algum desfecho para o cálculo do tamanho amostral. Entre ensaios controlados da área médica parece haver maior proporção de estudos que definem o cálculo do tamanho da amostra. Bell *et al.* (2014) encontrou que 86% dos estudos realizaram cálculo do tamanho da amostra. Uma característica básica e recomendada quando se planeja um ensaio controlado é que sejam definidos os desfechos primários e secundários. Portanto, uma justificativa possível para que ensaios que definem algum desfecho como primário tenham uma melhor avaliação quanto ao risco de viés, é que a definição dos desfechos prediz um maior conhecimento das exigências básicas para se realizar um ensaio controlado.

Estudos onde foram avaliados desfechos objetivos também apresentaram uma tendência significativa de terem melhor julgamento do risco de viés global do que estudos onde foram avaliados desfechos subjetivos. Rueda *et al.* (2006) em revisão sistemática que avalia o impacto de educação em saúde em pessoas vivendo com HIV/AIDS também encontrou que ensaios controlados com desfechos subjetivos foram considerados mais propensos a vieses. Essa tendência pode ser justificada já que os desfechos subjetivos são mais suscetíveis a interpretações diferentes na ausência de cegamento do avaliador (41).

Apesar do tamanho do estudo ter sido apontado por alguns autores como um fator de influência para a presença de vieses (60,82), em nosso estudo não houve relação significativa entre eles.

Para este estudo optou-se por realizar um julgamento de risco de viés no modelo básico de forma que o julgamento seguisse critérios mínimos baseado no manual da Colaboração Cochrane e na especificidade de estudos de intervenções não farmacológicas. Com o intuito de testar a alteração no risco de viés global de estudos com um julgamento mais criterioso foram incluídos alguns critérios os quais foram testados de forma individual.

No julgamento modelo básico consideramos todos os estudos com baixo risco de viés para o domínio de performance. Com intuito de aumentar o rigor no julgamento deste domínio testamos a alteração do risco de viés global em comparação com o julgamento principal com a inclusão de dois critérios: desfechos autorrelatados na ausência de cegamento dos participantes e contaminação de grupos controle e intervenção com a atuação dos profissionais que proveram a intervenção em ambos os grupos. A inclusão dos dois critérios demonstrou alteração significativa no risco de viés global dos estudos.

Para o primeiro critério consideramos que os desfechos autorrelatados pelo paciente são mais propensos a vieses de interpretação na ausência de cegamento de participantes do estudo. Ao contrário, desfechos que não são autorrelatados teriam menos influência da ausência de cegamento dos participantes. A atuação dos profissionais de saúde não cegados em ambos os grupos também foi testado pela possibilidade de gerar conduta intencional ou não intencional ante a expectativa de maiores resultados no grupo intervenção e menores resultados no grupo controle. Este critério também foi utilizado para avaliar a qualidade dos ensaios controlados de intervenções farmacêuticas na revisão de Nkansah *et al.* (2010). Considerando que o domínio de performance carece de critérios para o julgamento do risco de viés em estudos de intervenções não farmacológicas, a utilização destes dois critérios citados acima poderia propiciar uma estratificação dos estudos neste domínio.

Para o domínio viés de atrito testamos 5 novos critérios. Percebemos que a diminuição do limite de corte de 20% para 10% mostrou alteração significativa para o risco de viés global. Também tivemos alteração significativa considerando como alto risco de viés os estudos com diferença na porcentagem de perdas entre grupo intervenção e controle >10%. O mesmo não aconteceu quando o limite de diferença na porcentagem de perdas aumentou para 20%. Quando exigimos dos estudos maior detalhamento dos motivos de perdas de dados ou participantes e maior detalhamento do método utilizado para o tratamento dos dados perdidos o risco de viés global dos estudos também sofreu alteração significativa com aumento na proporção de estudos com risco incerto de viés.

Poucos estudos consideram nos critérios de julgamento de risco de viés ou de qualidade metodológica a validação dos instrumentos utilizados para medir o desfecho de interesse (119). Considerando isso, para o domínio detecção também

julgamos o risco de viés retirando um critério da análise. Classificamos os desfechos como subjetivos e objetivos sem considerar o parâmetro validação do instrumento utilizado para medida dos desfechos subjetivos. Com isso houve aumento significativo na porcentagem de estudos com alto risco de viés, ou seja, a falta da utilização deste critério poderia superestimar a porcentagem de estudos com alto risco de viés.

A diferença significativa na frequência dos estudos com alto, baixo e risco incerto de viés mediante a inclusão ou retirada de critérios mostra o quanto o julgamento do risco de viés é sensível entre os estudos de intervenções farmacêuticas. Pensando que uma característica intrínseca da ferramenta é a subjetividade e a capacidade de se adequar a diferentes necessidades considerando diferentes tipos de intervenções cabe aos pesquisadores e aos leitores das pesquisas alguns cuidados. Aos pesquisadores cabe o relato transparente de como foram julgados os domínios para se chegar ao risco de viés global. Aos leitores, que busquem a clareza no julgamento do risco de viés, tanto quanto o próprio resultado do risco de viés.

Observando a evolução dos instrumentos que medem a qualidade metodológica e posteriormente risco de viés ao longo do tempo podemos perceber que as ferramentas utilizadas passaram de uma característica mais objetiva com a geração de scores ou pontuações, para ferramentas essencialmente subjetivas com uma análise mais aprofundada e mais crítica. Porém, se por um lado a subjetividade permite muita flexibilidade onde os autores podem remover ou adicionar novos critérios dependendo das necessidades, por outro lado, uma resultante da subjetividade intrínseca da ferramenta é a baixa concordância entre os avaliadores.

Atualmente essa ferramenta por sua subjetividade tem inspirado os pesquisadores a desenvolverem estratégias para garantir uma maior precisão e confiabilidade dos resultados, porém sem perder as exigências de detalhamento dentro de cada domínio. Com objetivo de aumentar a confiabilidade da ferramenta, tornando-a mais objetiva alguns estudos testam formas de automatizar a ferramenta. Marshal *et al.* (2015) propõe a utilização de uma ferramenta baseada na extração automática de sentenças dentro do relato publicado seguido do cruzamento de determinados termos com a classificação do risco de viés dentro de um domínio (149). Os autores concluem que o sistema automatizado demonstrou razoável

precisão e pode auxiliar os pesquisadores reduzindo a carga de trabalho e aumentando a agilidade na avaliação do risco de viés (150).

O treinamento para aplicação da ferramenta com a determinação de critérios mais explícitos também tem se mostrado uma estratégia útil (82). Além disso, também tem sido sugerida a criação de uma base de dados internacional sobre o julgamento do risco de viés de ensaios controlados, onde peritos qualificados, experientes em metodologia de ensaios controlados e avaliação crítica da literatura científica, contribuiriam com avaliações independentes em ensaios controlados randomizados em uma variedade de áreas clínicas (76,77).

Um dos produtos gerados por este trabalho foi o julgamento do risco de viés global para 432 estudos de intervenções farmacêuticas. A utilização deste resultado por outros autores na produção de revisões sistemáticas deve ser avaliado com cautela. Primeiro, os autores devem avaliar e estar em acordo com a metodologia utilizada e segundo, já que diferentes desfechos podem produzir diferente risco de viés global em um mesmo estudo, a utilização do resultado é de certa forma limitada.

A imparcialidade na produção de evidências científicas é fundamental para uma decisão acertiva e racional em saúde. Avaliação do risco de viés de um estudo é inerentemente subjetiva. Portanto a clareza das informações dos métodos e critérios utilizados para o julgamento do risco de viés e a idoneidade dos autores torna-se fundamental para a confiabilidade das conclusões de um estudo.

7 CONCLUSÕES

O risco de viés nos ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas se mostrou muito aquém do ideal, sendo que a grande maioria (91,7%) dos estudos foi julgado como de risco incerto ou alto risco de viés. O domínio viés de atrito foi o viés mais problemático com a maior frequência de julgamento de alto risco de viés enquanto a ocultação da sequência aleatória foi o que mais apresentou problemas de falta de informações no relato sendo o domínio mais julgado como de risco incerto de viés. Portanto os autores de ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas devem melhorar questões relacionadas tanto ao desenho do estudo quanto à qualidade de relato.

A frequência do risco de viés nos domínios demonstrou tendência de melhora significativa entre os estudos mais recentes, com aumento no número de domínios com baixo risco e diminuição no número de domínios com alto risco e risco incerto. Porém para o risco de viés global não houve alteração significativa entre os estudos mais recentes. Portanto parece que há uma tendência de melhora na qualidade desses estudos porém ainda sem alteração no risco de viés global. Quando estratificamos os estudos por desfechos subjetivos e objetivos; por desfechos clínicos, humanísticos, econômicos e variáveis de processo; e que definem ou não desfechos primários encontramos diferença significativa no risco de viés global, o que indica que esses fatores podem ser limitantes para ocorrência de vieses entre estudos de intervenções farmacêuticas.

A diferença significativa na frequência dos estudos com alto, baixo e risco incerto de viés mediante a inclusão ou retirada de critérios para os domínios performance, detecção e atrito, mostra o quanto o julgamento do risco de viés é sensível entre os estudos de intervenções farmacêuticas. Isso mostra a necessidade de se estabelecer protocolos específicos pra esse tipo de estudo e acima de tudo a necessidade de estabelecer critérios claros para o julgamento.

REFERÊNCIAS

1. Clark AM. What are the components of complex interventions in healthcare? Theorizing approaches to parts, powers and the whole intervention. *Soc Sci Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Sep 1];93:185–93. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580076>
2. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2013 May [cited 2015 Mar 5];50(5):587–92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159157>
3. Rotta I, Salgado TM, Felix DC, Souza TT, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Ensuring consistent reporting of clinical pharmacy services to enhance reproducibility in practice: an improved version of DEPICT. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Apr 28];21(4):584–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676042>
4. Correr CJ, Rotta I, Salgado TM, Fernandez-LLimós F. Types of clinical pharmacy services: What systematic reviews show? . *Acta Farm Port* [Internet]. 2012 [cited 2015 Sep 1];1(2):23–42. Disponível em: [file:///C:/Users/Livia/Downloads/Correr2012-Tipos_de_Servios_Farmacuticos_Clinicos_O_que_dizem_as_Revises_Sistemticas \(1\).pdf](file:///C:/Users/Livia/Downloads/Correr2012-Tipos_de_Servios_Farmacuticos_Clinicos_O_que_dizem_as_Revises_Sistemticas%20(1).pdf)
5. De Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat.* 2013;18(1):38–44.
6. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 4th ed. Artmed, editor. Porto Alegre; 2006. 288 p.
7. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. Cochrane Colab. 2011;
8. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *2001;323(July):42–6.*
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 17];343:d5928. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3196245&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Pereira MG. *EPIDEMIOLOGIA - TEORIA E PRÁTICA*. Guanabara Koogan, editor. Rio de Janeiro; 2008. 596 p.
11. Hróbjartsson A, Boutron I, Turner L, Altman DG, Moher D. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 11];4:ED000058. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728703>
12. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 1999 Sep 15 [cited 2015 Aug

- 11];282(11):1054–60. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493204>
13. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2015 Sep 1];273(5):408–12. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7823387>
 14. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Aug 22 [cited 2015 Sep 1];352(9128):609–13. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746022>
 15. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* [Internet]. 1983 Dec 1 [cited 2015 Sep 1];309(22):1358–61. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6633598>
 16. Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. *N Engl J Med* [Internet]. 1979 Dec 27 [cited 2015 Sep 1];301(26):1410–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/514321>
 17. May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg C, Passamani E. The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulation* [Internet]. 1981 Oct [cited 2015 Sep 1];64(4):669–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7023743>
 18. Peduzzi P, Wittes J, Detre K, Holford T. Analysis as-randomized and the problem of non-adherence: an example from the Veterans Affairs Randomized Trial of Coronary Artery Bypass Surgery. - PubMed - NCBI. *Stat Med* [Internet]. 1993 [cited 2015 Sep 1];12(13):1185–95. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Analysis+as-randomized+and+the+problem+of+non-adherence>.
 19. Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2015 Sep 1];36(4):847–57. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517809>
 20. Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clin Trials* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 Sep 1];1(4):368–76. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279275>
 21. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1992 Jul 18 [cited 2015 Sep 1];340(8812):152–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352573>
 22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Sep 1];115(5):1063–70. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410783>

23. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Apr 17 [cited 2015 Sep 26];134(8):663–94. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304107>
24. Groves T. Enhancing the quality and transparency of health research. *BMJ* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Sep 1];337:a718. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2453250&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Sep 1];340:c723. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2844941&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Savović J, Weeks L, Sterne J a C, Turner L, Altman DG, Moher D, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups, online survey, proposed recommendations and their implementation. *Syst Rev* [Internet]. *Systematic Reviews*; 2014 Jan [cited 2015 Aug 10];3(1):37. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4022341&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Verhagen AP, Vet HCW De, Bie RA De, Alphonse GH. 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.
28. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the Quality of Randomized Controlled Trials : An Annotated Bibliography of Scales and Checklists. *Control Clin Trials*. 1995;16:62–73.
29. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther* [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Jul 10];88(2):156–75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073267>
30. Colle F, Rannou F, Revel M, Fermanian J, Poiraudou S. Impact of quality scales on levels of evidence inferred from a systematic review of exercise therapy and low back pain. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2002 Dec [cited 2015 Aug 11];83(12):1745–52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474181>
31. Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Aug 11];8:22. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2375895&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Emerson JD, Burdick E, Hoaglin DC, Mosteller F, Chalmers TC. An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 1990 Oct [cited 2015 Sep 1];11(5):339–52. Disponível em:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1963128>
33. Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ. Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *BMJ* [Internet]. 1996 Mar 23 [cited 2015 Sep 1];312(7033):742–4. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2350472&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 34. Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
 35. Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Incorporation of assessments of risk of bias of primary studies in systematic reviews of randomised trials: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 10];3(8):e003342. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3753473&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 36. Hartling L, Hamm M, Klassen T, Chan A-W, Meremikwu M, Moyer V, et al. Standard 2: containing risk of bias. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Aug 11];129 Suppl :S124–31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661758>
 37. Gurusamy KS, Gluud C, Nikolova D, Davidson BR. Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 Aug 11];96(4):342–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283747>
 38. Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials. a review. *Control Clin Trials* [Internet]. 2002 Dec [cited 2015 Sep 1];23(6):662–74. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505244>
 39. Escosteguy CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72(nº 2):139–43.
 40. Puffer S, Torgerson D, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomised trials: review of recent trials published in three general medical journals. *BMJ* [Internet]. 2003 Oct 4 [cited 2015 Aug 11];327(7418):785–9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=214092&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 41. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 2012 Sep 18 [cited 2015 Dec 18];157(6):429–38. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1359238>
 42. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2015 Jul 22];336(7644):601–5. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2267990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- ntrez&rendertype=abstract
43. dos Reis FB, Ciconelli RM, Faloppa F. Pesquisa científica: a importância da metodologia. *Rev Bras Ortop*. 2002;37(3):51–5.
 44. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Lacchetti C, Montori VM, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA [Internet]*. 2001 Apr 18 [cited 2015 Sep 1];285(15):2000–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11308438>
 45. Montori VM, Bhandari M, Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. In the dark The reporting of blinding status in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2002 Aug [cited 2015 Aug 12];55(8):787–90. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435602004468>
 46. Lewis JA, Machin D. Intention to treat--who should use ITT? *Br J Cancer [Internet]*. 1993 Oct [cited 2015 Sep 1];68(4):647–50. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1968589&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 47. Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol [Internet]*. 1992 Oct [cited 2015 Sep 1];21(5):837–41. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468842>
 48. Wright CC, Sim J. Intention-to-treat approach to data from randomized controlled trials: a sensitivity analysis. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2003 Sep [cited 2015 Sep 1];56(9):833–42. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14505767>
 49. Higgins JP, Green S. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [Internet]*. 2011 [cited 2015 Aug 31]. Disponível em: http://community.cochrane.org/sites/default/files/Handbook510pdf_Ch08_RiskOfBias.pdf
 50. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu C-H. Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol [Internet]*. 2014 Jan [cited 2016 Feb 13];14:118. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4247714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 51. Gamble C, Hollis S. Uncertainty method improved on best-worst case analysis in a binary meta-analysis. - PubMed - NCBI. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2005 [cited 2015 Sep 1];58(6):579–88. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gamble+C%2C+Hollis+S.+Uncertainty+method+improved+on+best-worst+case+analysis+in+a+binary+meta-analysis.+Journal+of+Clinical+Epidemiology>
 52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2011 Apr [cited 2014 Oct 28];64(4):407–15. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
 53. Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. *Stat Med [Internet]*. 2001 Dec 30 [cited 2015 Sep 1];20(24):3931–46. Disponível em:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782044>
54. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2015 Aug 20];340(feb15_1):c365. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c365>
 55. Johnston BC, Patrick DL, Busse JW, Schünemann HJ, Agarwal A, Guyatt GH. Patient-reported outcomes in meta-analyses--Part 1: assessing risk of bias and combining outcomes. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jul 2];11:109. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3708764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 56. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan A-W, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Jun 10];3(8):e3081. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2518111&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 57. Chan A-W, Krleza-Jerić K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* [Internet]. 2004 Sep 28 [cited 2016 Mar 29];171(7):735–40. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=517858&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 58. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, Burns KEA, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2005 Nov 2 [cited 2016 Jan 22];294(17):2203–9. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=201802>
 59. Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2005 Nov 2 [cited 2016 Jan 22];294(17):2228–30. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=201774>
 60. Kernan W. Stratified Randomization for Clinical Trials. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Dec 23];52(1):19–26. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435698001383>
 61. Corbett MS, Higgins JPT, Woolacott NF. Assessing baseline imbalance in randomised trials: implications for the Cochrane risk of bias tool. *Res Synth Methods* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Aug 11];5(1):79–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054027>
 62. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Dec 4 [cited 2015 Dec 17];135(11):982–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730399>
 63. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* [Internet]. 2003 Aug 20 [cited 2015 Jul 26];290(7):921–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928469>

64. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2003 May 31 [cited 2015 Sep 1];326(7400):1167–70. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=156458&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Garattini S, Liberati A. The risk of bias from omitted research. *BMJ* [Internet]. 2000 Oct 7 [cited 2015 Aug 11];321(7265):845–6. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1118663&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Hartling L, Bond K, Vandermeer B, Seida J, Dryden DM, Rowe BH. Applying the risk of bias tool in a systematic review of combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids for persistent asthma. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Aug 11];6(2):e17242. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3044729&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. Crocetti MT, Amin DD, Scherer R. Assessment of risk of bias among pediatric randomized controlled trials. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Aug [cited 2015 Aug 11];126(2):298–305. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624806>
68. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 Sep 1];29(2):109–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919992>
69. Sterne JAC. Why the Cochrane risk of bias tool should not include funding source as a standard item. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 31];12:ED000076. Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com/editorial/10.1002/14651858.ED000076>
70. Boutron I, Ravaud P. Classification systems to improve assessment of risk of bias. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Aug 11];65(3):236–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264767>
71. Chess LE, Gagnier J. Risk of bias of randomized controlled trials published in orthopaedic journals. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 11];13:76. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3724580&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, Xue CC. Quality and risk of bias in Panax ginseng randomized controlled trials: a review. *Am J Chin Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 11];41(2):231–52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548116>
73. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT Statement and Quality of Reports of Randomized Trials. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2001 Apr 18 [cited 2015 Dec 4];285(15):1992. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=193739>
74. Reveiz L, Chapman E, Asial S, Munoz S, Bonfill X, Alonso-Coello P. Risk of bias of randomized trials over time. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2015 Jul 27 [cited 2015 Aug 10]; Disponível em:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614002078>
75. Calvache JA, Barajas-nava L, Sánchez C, Giraldo A, Domingo J, Delgado-noguera M. Risk of bias assessment of clinical trials published in the Revista Colombiana de Anestesiología. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2012;40(3):183–91.
 76. Hartling L, Hamm MP, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. Testing the risk of bias tool showed low reliability between individual reviewers and across consensus assessments of reviewer pairs. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Aug 11];66(9):973–81. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981249>
 77. Armijo-Olivo S, Ospina M, da Costa BR, Egger M, Saltaji H, Fuentes J, et al. Poor reliability between Cochrane reviewers and blinded external reviewers when applying the Cochrane risk of bias tool in physical therapy trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Aug 11];9(5):e96920. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4019638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 78. Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, Biondo PD, Cummings GG. Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Apr 29];18(1):12–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698919>
 79. Vale CL, Tierney JF, Burdett S. Can trial quality be reliably assessed from published reports of cancer trials: evaluation of risk of bias assessments in systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Aug 11];346:f1798. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610376>
 80. Hartling L, Ospina M, Liang Y, Dryden DM, Hooton N, Krebs Seida J, et al. Risk of bias versus quality assessment of randomised controlled trials: cross sectional study. *BMJ* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Aug 11];339:b4012. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2764034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 81. Berger VW. Internal validity and the risk of bias: a case for a comprehensive review. *J Anesth* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Aug 11];26(5):802–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653407>
 82. da Costa BR, Resta NM, Beckett B, Israel-Stahre N, Diaz A, Johnston BC, et al. Effect of standardized training on the reliability of the Cochrane risk of bias assessment tool: a study protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Aug 11];3:144. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4273317&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 83. Verhagen AP, de Vet HC., de Bie R a, Boers M, A van den Brandt P. The art of quality assessment of RCTs included in systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2001 Jul;54(7):651–4. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435600003607>
 84. Gunter MJ. The role of the ECHO model in outcomes research and clinical practice improvement. *Am J Manag Care* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Mar

- 29];5(4 Suppl):S217–24. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10387542>
85. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* [Internet]. 1993 Jan [cited 2016 Mar 29];15(6):1121–32; discussion 1120. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8111809>
 86. Moustgaard H, Bello S, Miller FG, Hróbjartsson A. Subjective and objective outcomes in randomized clinical trials: definitions differed in methods publications and were often absent from trial reports. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Nov 30];67(12):1327–34. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614003369>
 87. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* [Internet]. 2008 May 3 [cited 2015 Apr 7];336(7651):995–8. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2364804&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 88. Roberts AS, Hopp T, Sørensen EW, Benrimoj SI, Chen TF, Herborg H, et al. Understanding practice change in community pharmacy: a qualitative research instrument based on organisational theory. *Pharm World Sci* [Internet]. 2003 Oct [cited 2016 Feb 11];25(5):227–34. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584230>
 89. Babinec PM, Rock MJ, Lorenzetti DL, Johnson JA. Do researchers use pharmacists’ communication as an outcome measure? A scoping review of pharmacist involvement in diabetes care. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2010 Aug [cited 2012 Feb 9];18(4):183–93. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636669>
 90. Bell S, McLachlan AJ, Aslani P, Whitehead P, Chen TF. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. *Aust New Zealand Health Policy* [Internet]. 2005 Jan [cited 2012 Jan 24];2:29. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1345690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 91. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2012 Feb 9];169(19):1748–55. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2882164&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 92. Costello I, Wong ICK, Nunn AJ. A literature review to identify interventions to improve the use of medicines in children. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2004 Nov [cited 2012 Feb 9];30(6):647–65. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15527475>
 93. Cutrona SL, Choudhry NK, Fischer MA, Servi A, Liberman JN, Brennan TA, et al. Modes of delivery for interventions to improve cardiovascular medication adherence. *Am J Manag Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2011 Dec 16];16(12):929–42. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3115758&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- ntrez&rendertype=abstract
94. Finley PR, Crismon ML, Rush a J. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2003 Dec [cited 2012 Feb 9];23(12):1634–44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695043>
 95. Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2004 Mar [cited 2012 Feb 9];2(1):3–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555474>
 96. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 May 8 [cited 2012 Feb 9];166(9):955–64. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682568>
 97. Marcum ZA, Handler SM, Wright R, Hanlon JT. Interventions to improve suboptimal prescribing in nursing homes: A narrative review. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2010 Jun [cited 2012 Feb 9];8(3):183–200. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2925103&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 98. Naik Panvelkar P, Saini B, Armour C. Measurement of patient satisfaction with community pharmacy services: a review. *Pharm World Sci* [Internet]. 2009 Oct [cited 2012 Feb 9];31(5):525–37. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588267>
 99. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2006 Mar [cited 2012 Feb 9];8(3):174–80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522994>
 100. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* [Internet]. 2003 Jan [cited 2012 Feb 9];20(11):817–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12964888>
 101. Schlenk EA, Bernardo LM, Organist LA, Klem M Lou, Engberg S. Optimizing Medication Adherence in Older Patients: A Systematic Review. *J Clin Outcomes Manag* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2012 Feb 9];15(12):595–606. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2677827&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 102. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharm World Sci* [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 Feb 9];32(1):7–18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012363>
 103. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme--a literature review. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2008 Jun [cited 2012 Feb 9];31(6):511–7. Disponível em:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358702>
104. Verrue CLR, Petrovic M, Mehuys E, Remon JP, Vander Stichele R. Pharmacists' interventions for optimization of medication use in nursing homes: a systematic review. *Drugs Aging* [Internet]. 2009 Jan [cited 2012 Mar 20];26(1):37–49. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102513>
 105. von Gunten V, Reymond J-P, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm world Sci* [Internet]. 2007 Jun [cited 2012 Feb 9];29(3):146–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17273907>
 106. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008/03/28 ed. 2008 Apr [cited 2012 Feb 9];28(4):421–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363526>
 107. Gallagher H, de Lusignan S, Harris K, Cates C. Quality-improvement strategies for the management of hypertension in chronic kidney disease in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2010 Jun [cited 2012 Feb 9];60(575):e258–65. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2880767&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 108. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging* [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Jul 4];25(4):307–24. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361541>
 109. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* [Internet]. 2009/11/26 ed. 2009 Jan [cited 2012 Jan 24];26(12):1013–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929029>
 110. Lindenmeyer A, Hearnshaw H, Vermeire E, Van Royen P, Wens J, Biot Y. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2006 Oct [cited 2012 Feb 9];31(5):409–19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16958818>
 111. Robertson J, Walkom E, Pearson S-A, Hains I, Williamsone M, Newby D. The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2010/05/06 ed. 2010 Apr [cited 2011 Jul 1];18(2):69–87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441116>
 112. Sinclair HK, Bond CM, Stead LF. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 Jan [cited 2011 Nov 23];(1):CD003698. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974031>
 113. Tully MP, Seston EM. Impact of pharmacists providing a prescription review and monitoring service in ambulatory care or community practice. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2000 Nov [cited 2012 Feb 9];34(11):1320–31. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11098348>

114. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 Feb [cited 2012 Jan 24];39(2):319–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632223>
115. Banning M. A review of interventions used to improve adherence to medication in older people. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2009/04/28 ed. 2009 Nov [cited 2011 Nov 3];46(11):1505–15. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394018>
116. Bayoumi I, Howard M, Holbrook AM, Schabert I. Interventions to improve medication reconciliation in primary care. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009/09/10 ed. 2009 Oct [cited 2012 Jan 24];43(10):1667–75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737997>
117. Blenkinsopp A, Anderson C, Armstrong M. Systematic review of the effectiveness of community pharmacy-based interventions to reduce risk behaviours and risk factors for coronary heart disease. *J Public Health Med* [Internet]. 2003 Jun [cited 2012 Feb 9];25(2):144–53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848404>
118. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care* [Internet]. 2010/08/20 ed. 2010 Oct [cited 2012 Jan 24];48(10):923–33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720510>
119. Desplenter FAM, Simoens S, Laekeman G. The impact of informing psychiatric patients about their medication: a systematic review. *Pharm World Sci* [Internet]. 2006 Dec [cited 2012 Feb 9];28(6):329–41. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17216295>
120. Ellitt GR, Brien JE, Aslani P, Chen TF. Quality patient care and pharmacists' role in its continuity--a systematic review. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009/04/02 ed. 2009 Apr [cited 2011 Oct 5];43(4):677–91. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336645>
121. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2005 Nov [cited 2012 Feb 9];55(520):875–82. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1570766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
122. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Self-monitoring and other non-pharmacological interventions to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2010/12/15 ed. 2010 Dec [cited 2012 Mar 20];60(581):e476–88. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2991764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
123. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane*

- Database Syst Rev [Internet]. 2010/03/20 ed. 2010 Jan [cited 2012 Feb 9];(3):CD005182. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD005182.pub4/asset/CD005182.pdf?v=1&t=gxnev0t8&s=d4a9724de6df2f995e0e3297f640a0ca2503bb67>
124. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2012 Mar 23];(2):CD000011. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425859>
 125. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2011 Sep 13];65(3):303–16. Disponível em:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2291244&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 126. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister F a, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Apr 14 [cited 2012 Feb 9];168(7):687–94. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413550>
 127. LaMantia MA, Scheunemann LP, Viera AJ, Busby-Whitehead J, Hanson LC. Interventions to improve transitional care between nursing homes and hospitals: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2010/04/20 ed. 2010 Apr [cited 2012 Feb 9];58(4):777–82. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398162>
 128. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Oct 5];41(10):1569–82. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712043>
 129. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2007 Nov [cited 2012 Feb 9];41(11):1770–81. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712043>
 130. Machado M, Nassor N, Bajcar JM, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part III: systematic review and meta-analysis in hyperlipidemia management. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2008 Sep [cited 2012 Jan 24];42(9):1195–207. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682540>
 131. Morrison A, Wertheimer AI. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacists' clinical services. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2012 Mar 20];58(7):569–77. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296604>
 132. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, Chheng T, Beney J, Bond CM, et al. Effect

- of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010/07/09 ed. 2010 Jan [cited 2012 Feb 9];(7):CD000336. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614422>
133. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2001 Jan [cited 2011 Aug 22];(1):CD001481. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279717>
 134. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2006 Feb [cited 2011 Aug 5];15(1):23–31. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2563996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 135. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Feb 13];3:CD001442. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855968>
 136. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasam A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010/09/14 ed. 2010 Nov [cited 2012 Feb 9];8(11):2418–27. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831620>
 137. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* [Internet]. 2008 Jul [cited 2012 Feb 9];63(2):132–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537843>
 138. Melchior AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Apr 28];34(1):32–42. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183578>
 139. 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* [Internet]. 1998 Jun [cited 2015 Apr 16];52(6):377–84. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1756728&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 140. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group. Data collection checklist [Internet]. 2002 [cited 2016 Feb 10]. Disponível em: <https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/datacollectionchecklist.pdf>
 141. Hoffman JI. The incorrect use of Chi-square analysis for paired data. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1976 Apr [cited 2016 Apr 13];24(1):227–9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1538510&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ntrez&rendertype=abstract

142. Altman DG, Whitehead J, Parmar MK, Stenning SP, Fayers PM, Machin D. Randomised consent designs in cancer clinical trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 1995 Nov [cited 2015 Sep 1];31A(12):1934–44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562145>
143. Lim WS, Low HN, Chan SP, Chen HN, Ding YY, Tan TL. Impact of a pharmacist consult clinic on a hospital-based geriatric outpatient clinic in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2004 Mar [cited 2012 Mar 4];33(2):220–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15098638>
144. Wahlström R, Tomson G, Diwan VK, Beermann B, Sterky G. Hyperlipidaemia in primary care—a randomized controlled trial on treatment information in Sweden: design and methodology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 1995 [cited 2014 Jun 26];4:75–90. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2630040203/abstract>
145. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Reddel HK. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns* [Internet]. 2008 Jul [cited 2012 Jan 26];72(1):26–33. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314294>
146. Granas AG, Bates I. The effect of pharmaceutical review of repeat prescriptions in general practice. *Int J Pharm Pract*. 1999;7:264–75.
147. Forbes D. Blinding: an essential component in decreasing risk of bias in experimental designs. *Evid Based Nurs* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Aug 11];16(3):70–1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696228>
148. Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2008 [cited 2012 Mar 6];48(1):58–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18192132>
149. Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC. Automating Risk of Bias Assessment for Clinical Trials. *IEEE J Biomed Heal informatics* [Internet]. 2015 Jul [cited 2015 Aug 11];19(4):1406–12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25966488>
150. Marshall IJ, Kuiper J, Wallace BC. RobotReviewer: evaluation of a system for automatically assessing bias in clinical trials. *J Am Med Inform Assoc* [Internet]. The Oxford University Press; 2016 Jan 1 [cited 2016 Mar 15];23(1):193–201. Disponível em: <http://jamia.oxfordjournals.org/content/23/1/193.abstract>

APÊNCICE A

Guia para o julgamento do risco de viés dos estudos de intervenções farmacêuticas
utilizado neste estudo

Domínio	Critérios para o julgamento
Viés de Seleção	
Geração de Sequência	<p>Baixo Risco de Viés Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p>Alto Risco de Viés Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p> <p>.</p>
Ocultação da sequência	<p>Baixo Risco de Viés Ocultação de alocação por uma central; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p>Alto Risco de Viés Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Por exemplo, quando o método de</p>

	envelopes é citado mas sem especificação de que são selados e opacos.
Viés de Performance Cegamento dos participantes e profissionais^a	<p>Baixo Risco de Viés Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado; Cegamento dos participantes ou dos profissionais que realizam a intervenção não foi realizado e não é possível o cegamento pelo desenho da intervenção.^b</p> <p>Alto Risco de Viés Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Estudo não cego ou cegamento incompleto, e é possível o cegamento pelo desenho da intervenção^b; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho pode ser influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; Estudo menciona os termos simples cego, duplo cego, mas não é explícito ao declarar qual população foi cegada^b.</p>
Viés de Detecção Cegamento dos avaliadores de desfecho^a	<p>Baixo Risco de Viés Avaliadores não cegados e desfecho objetivo ou subjetivo medido por meio de instrumento validado^b; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto Risco de Viés Não houve avaliação cegada e os desfechos são subjetivos e medido por meio de instrumentos não validados^b; Os avaliadores dos desfechos foram cegados, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho mensurado pode ser influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; Estudo menciona os termos simples cego, duplo cego, mas não é explícito ao declarar qual população foi cegada e o desfecho pode ser influenciado pela falta de cegamento^b.</p>
Viés de Atrito Dados de desfechos incompletos^a	<p>Baixo Risco de Viés Não houve perda de dados dos desfechos (conferir se todos os participantes estão contabilizados na análise final); Motivos de perdas de dados estão descritos e a percentagem de perda é $\leq 10\%$ ^{b,c}; Motivos de perda de dados descritos, perda de dados entre 10-20% e</p>

	<p>análise estatística por intenção de tratar^{b,c};</p> <p>Alto Risco de Viés Razões para perda de dados podem estar relacionadas ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou motivos para perdas entre os grupos de intervenção; Perda de dados >20%^{b,c}. Porcentagem de perda de dados entre 10-20%, utilização de método de análise estatística potencialmente inapropriado^{b,c}.</p> <p>Risco de Viés Incerto Porcentagem de perda de dados entre 10-20%, não utilização de método por intenção de tratar^{b,c} Motivos de perdas não descritos^b Não é possível calcular a perda de participantes/dados e os motivos de perda não são claros^b.</p>
<p>Viés de relato</p> <p>Notificação seletiva de desfechos^a</p>	<p>Baixo Risco de Viés Se há protocolo, todos os desfechos no protocolo constam nos artigos publicados e os desfechos primários e secundários citados nos métodos do estudo estão descritos nos resultados^b; Se não há protocolo, todos os desfechos citados nos métodos constam nos resultados do artigo^b; Todos os parâmetros óbvios estão descritos^b.</p> <p>Alto Risco de Viés Se há publicação de um protocolo, existem desfechos citados neste que não constam nos artigos publicados^b; Se não há protocolo, existem desfechos citados nos métodos que não foram incluídos nos resultados^b; Há parâmetros óbvios não descritos^b.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente para permitir julgamento.</p>
<p>Outros Vieses</p> <p>Outras Fontes de Viés</p>	<p>Baixo Risco de Viés O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto Risco de Viés Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; Foi alegado como fraudulento; Interrupção precoce do estudo sem justificativa aceitável^b; Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de Viés Incerto Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Adaptado do Handbook da Cochrane (49) e do estudo de Carvalho *et al.*(5)

a Diferente do Handbook da Cochrane

b Não listado no handbook da Cochrane

c adaptado do estudo de Da Costa *et al.* (82)

APÊNDICE B – Avaliação do risco de viés para cada domínio e risco de viés global para os 432 ensaios controlados randomizados de intervenções farmacêuticas.

(EC= ensaio controlado; B= baixo risco de viés; I= risco incerto de viés; A= alto risco de viés)

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 1	I	I	B	A	A	B	A	A
EC 2	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 3	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 4	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 5	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 6	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 7	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 8	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 9	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 10	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 11	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 12	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 13	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 14	A	A	B	B	B	B	B	A
EC 15	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 16	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 17	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 18	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 19	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 20	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 21	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 22	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 23	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 24	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 25	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 26	I	I	B	A	B	B	B	A

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 27	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 28	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 29	I	B	B	B	B	B	B	I
EC 30	I	I	B	A	A	B	B	A
EC 31	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 32	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 33	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 34	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 35	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 36	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 37	A	A	B	A	B	B	B	A
EC 38	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 39	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 40	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 41	A	A	B	B	A	B	B	A
EC 42	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 44	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 43	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 45	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 46	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 49	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 47	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 48	A	A	B	B	B	B	B	A
EC 50	B	I	B	A	A	B	B	A
EC 51	B	I	B	A	A	B	B	A
EC 53	I	I	B	B	A	B	B	A

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 117	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 118	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 119	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 120	A	A	B	A	I	B	B	A
EC 121	I	B	B	B	A	B	B	A
EC 122	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 123	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 124	I	B	B	A	A	B	B	A
EC 126	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 125	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 127	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 128	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 129	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 130	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 132	I	I	B	A	B	B	B	A
EC 131	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 133	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 134	A	A	B	B	I	B	B	A
EC 135	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 136	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 138	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 137	B	B	B	B	B	A	B	A
EC 140	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 139	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 141	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 142	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 143	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 144	B	I	B	B	I	A	B	A
EC 145	A	A	B	B	I	B	B	A
EC 146	B	I	B	A	B	B	B	A
EC 147	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 149	B	B	B	B	B	B	B	B

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 148	B	B	B	B	B	A	B	A
EC 150	I	I	B	A	A	B	B	A
EC 151	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 152	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 153	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 156	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 154	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 155	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 157	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 158	B	I	B	B	A	A	B	A
EC 159	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 160	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 161	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 162	I	I	B	B	I	I	B	I
EC 163	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 164	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 165	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 166	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 168	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 167	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 169	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 171	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 170	B	B	B	B	I	I	B	I
EC 173	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 172	I	B	B	B	B	B	B	I
EC 174	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 175	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 176	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 177	B	B	B	A	A	B	B	A
EC 178	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 179	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 180	I	I	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 182	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 181	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 183	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 185	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 184	I	B	B	B	A	B	B	A
EC 186	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 187	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 188	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 189	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 190	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 191	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 194	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 192	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 193	I	B	B	B	B	B	B	I
EC 196	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 195	B	B	B	B	B	A	B	A
EC 197	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 199	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 198	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 200	I	I	B	B	I	I	B	I
EC 202	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 201	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 204	B	B	B	A	B	B	B	A
EC 203	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 206	B	B	B	A	B	A	B	A
EC 205	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 207	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 208	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 210	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 209	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 211	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 212	I	B	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 215	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 213	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 214	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 216	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 217	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 218	B	B	B	A	A	B	B	A
EC 221	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 220	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 222	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 223	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 224	I	B	B	A	B	A	B	A
EC 225	I	B	B	B	A	B	B	A
EC 229	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 227	B	I	B	B	A	A	B	A
EC 228	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 230	A	A	B	A	I	B	B	A
EC 231	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 233	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 234	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 235	B	I	B	B	I	A	B	A
EC 237	I	I	B	B	A	A	B	A
EC 236	B	I	B	B	B	A	B	A
EC 239	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 238	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 241	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 243	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 242	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 244	A	A	B	B	B	I	B	A
EC 245	A	A	B	B	I	I	B	A
EC 246	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 247	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 248	B	B	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 249	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 250	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 252	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 251	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 255	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 253	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 254	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 256	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 257	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 258	B	B	B	A	A	B	B	A
EC 261	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 259	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 262	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 266	B	I	B	A	B	B	B	A
EC 263	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 265	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 267	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 268	I	B	B	B	A	B	B	A
EC 269	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 270	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 271	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 272	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 273	B	I	B	B	I	A	B	A
EC 274	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 275	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 276	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 277	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 278	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 279	I	B	B	B	B	B	B	I
EC 280	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 281	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 282	B	B	B	B	A	B	B	A

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 283	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 285	I	B	B	B	I	B	B	I
EC 284	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 286	I	I	B	B	I	A	B	A
EC 287	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 288	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 289	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 290	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 291	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 292	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 293	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 295	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 294	I	B	B	B	B	B	B	I
EC 297	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 296	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 298	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 299	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 300	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 301	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 302	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 303	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 304	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 305	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 307	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 306	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 308	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 309	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 310	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 311	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 312	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 315	I	I	B	A	I	A	B	A
EC 313	I	I	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 316	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 317	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 318	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 320	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 319	B	B	B	B	A	A	B	A
EC 321	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 322	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 324	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 323	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 325	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 327	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 326	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 328	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 329	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 330	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 332	I	I	B	A	I	A	B	A
EC 331	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 333	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 336	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 334	B	I	B	B	B	A	B	A
EC 335	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 338	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 337	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 339	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 340	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 341	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 342	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 343	I	I	B	B	A	A	B	A
EC 344	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 345	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 346	B	I	B	A	A	B	B	A
EC 348	I	I	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 347	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 349	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 350	I	I	B	A	A	B	B	A
EC 351	I	I	B	B	B	A	B	A
EC 352	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 353	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 354	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 355	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 356	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 358	A	A	B	B	I	B	B	A
EC 357	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 359	B	B	B	A	B	B	B	A
EC 360	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 361	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 362	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 363	I	B	B	B	I	B	B	I
EC 364	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 365	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 366	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 367	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 370	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 368	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 369	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 371	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 372	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 373	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 374	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 375	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 376	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 377	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 379	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 378	B	I	B	B	A	B	B	A

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 380	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 382	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 381	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 383	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 384	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 385	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 386	I	B	B	B	I	B	A	A
EC 387	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 388	I	B	B	A	A	B	B	A
EC 389	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 390	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 391	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 392	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 393	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 394	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 395	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 396	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 397	I	I	B	B	B	A	B	A
EC 398	A	A	B	A	I	B	B	A
EC 399	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 401	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 400	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 402	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 403	B	I	B	A	I	B	B	A
EC 404	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 405	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 406	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 407	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 408	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 410	I	I	B	B	I	B	B	I

Estudo*	Viés geração da sequência aleatória	Viés Ocultação da alocação	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses	Risco de viés global
EC 409	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 411	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 412	I	I	B	A	I	B	B	A
EC 414	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 413	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 415	A	A	B	A	I	B	B	A
EC 416	B	I	B	A	B	B	B	A
EC 418	B	B	B	B	A	B	B	A
EC 417	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 420	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 419	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 421	I	B	B	B	I	B	B	I
EC 423	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 422	B	I	B	B	A	B	B	A
EC 424	A	A	B	B	I	B	B	A
EC 425	B	I	B	A	B	A	B	A
EC 426	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 428	B	B	B	B	B	B	B	B
EC 427	B	I	B	B	B	B	B	I
EC 429	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 430	B	I	B	B	I	B	B	I
EC 431	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 432	B	B	B	B	I	B	B	I
EC 434	I	I	B	B	I	B	B	I
EC 435	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 436	B	I	B	A	B	B	B	A
EC 437	I	I	B	B	B	B	B	I
EC 438	I	I	B	B	A	B	B	A
EC 439	I	B	B	B	A	B	B	A
EC 489	B	B	B	B	A	B	B	A

*Os estudos foram identificados por códigos como medida de proteção da propriedade intelectual dos autores do DEPICT.