

CAPÍTULO VI

https://doi.org/10.51234/aben.26.e31_cap6

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E/OU RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

Mônica Taminato

Valter Silva

Alan Pedrosa Viegas de Carvalho

INTRODUÇÃO

A efetividade da prática clínica em saúde é dependente de ser baseada na evidência de melhor qualidade e deve ser discutida entre o profissional de saúde e o paciente para a tomada de decisão. Para que esse processo funcione, é necessário que o profissional mantenha-se atualizado. Contudo, esse é um complexo desafio, considerando o mundo globalizado, a velocidade das informações divulgadas, a grande quantidade e a qualidade variável das informações disponíveis ⁽¹⁻²⁾

A Figura 1 representa o desafio anteriormente citado para dois tipos de estudos que ocupam o topo da hierarquia de evidências (Figura 2). Até o dia 21 de maio de 2012, foram identificados mais de 2 milhões (n = 2.336.617) de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e, considerando a previsão de crescimento, o número de ECRs no MEDLINE poderá chegar a 2,863,203. Quanto às revisões sistemáticas, mais de 100 mil (n = 127.044) podem ser identificadas no MEDLINE até o dia 6 de junho de 2012 e, considerando a previsão de crescimento, o número de Revisões sistemáticas no MEDLINE poderá chegar a 174.262 ⁽¹⁻²⁾

A parte “a” da figura representa o número e a velocidade de crescimento (%) de ensaios clínicos randomizados (ECR) por década, publicados no MEDLINE. A parte “b” da figura representa o número e a velocidade de crescimento (%) de revisões sistemáticas (RS) por década, publicados. As regiões em azul representam os valores observados até 2012; a região em cinza representa a previsão para a década de 2010. Adaptado de Silva et al ⁽¹⁻²⁾

Quanto à qualidade de um artigo, esta pode ser comprometida por diversos motivos como: falhas metodológicas, conflito de interesses, manipulação de dados, etc. Assim, o profissional de saúde, além da necessidade de se manter atualizado, deve saber julgar a qualidade da evidência. Assim, a validade de um estudo está diretamente relacionada a duas dimensões chamadas de validade interna e externa: ⁽³⁾

1. A primeira diz respeito se o estudo responde a uma questão de pesquisa de forma apropriada, ou seja, livre de vieses. É determinada pela forma com que o delineamento, a coleta de dados e as análises foram conduzidas e, se são ameaçados por todos os vieses.
2. A segunda está relacionada com a pergunta de pesquisa, se esta foi gerada de forma apropriada, está ligada a capacidade de generalizar e aplicar os resultados desta pesquisa em outros cenários.

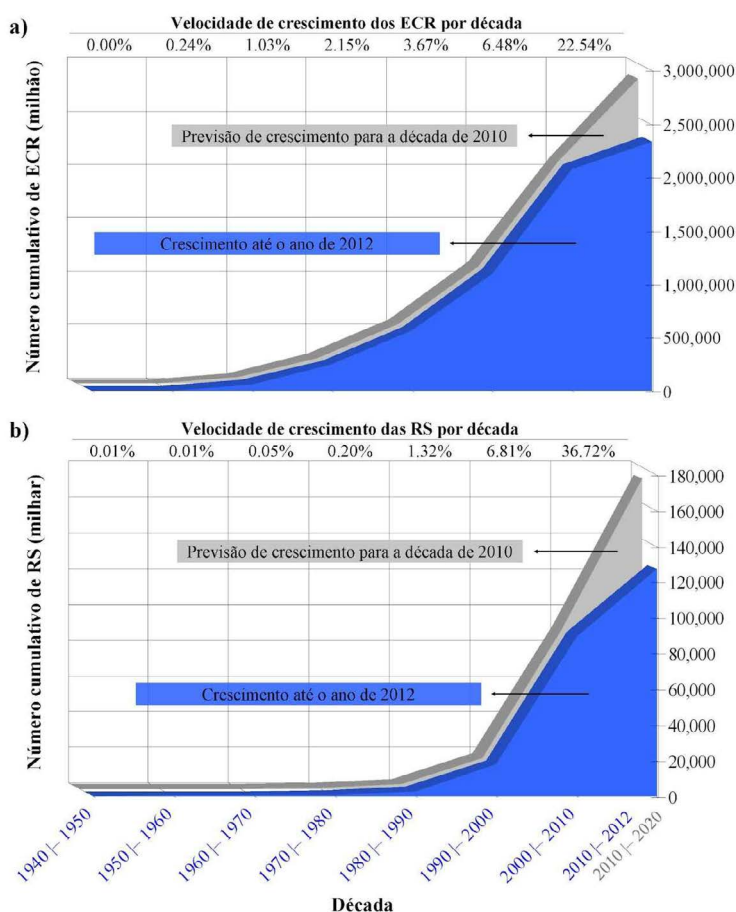
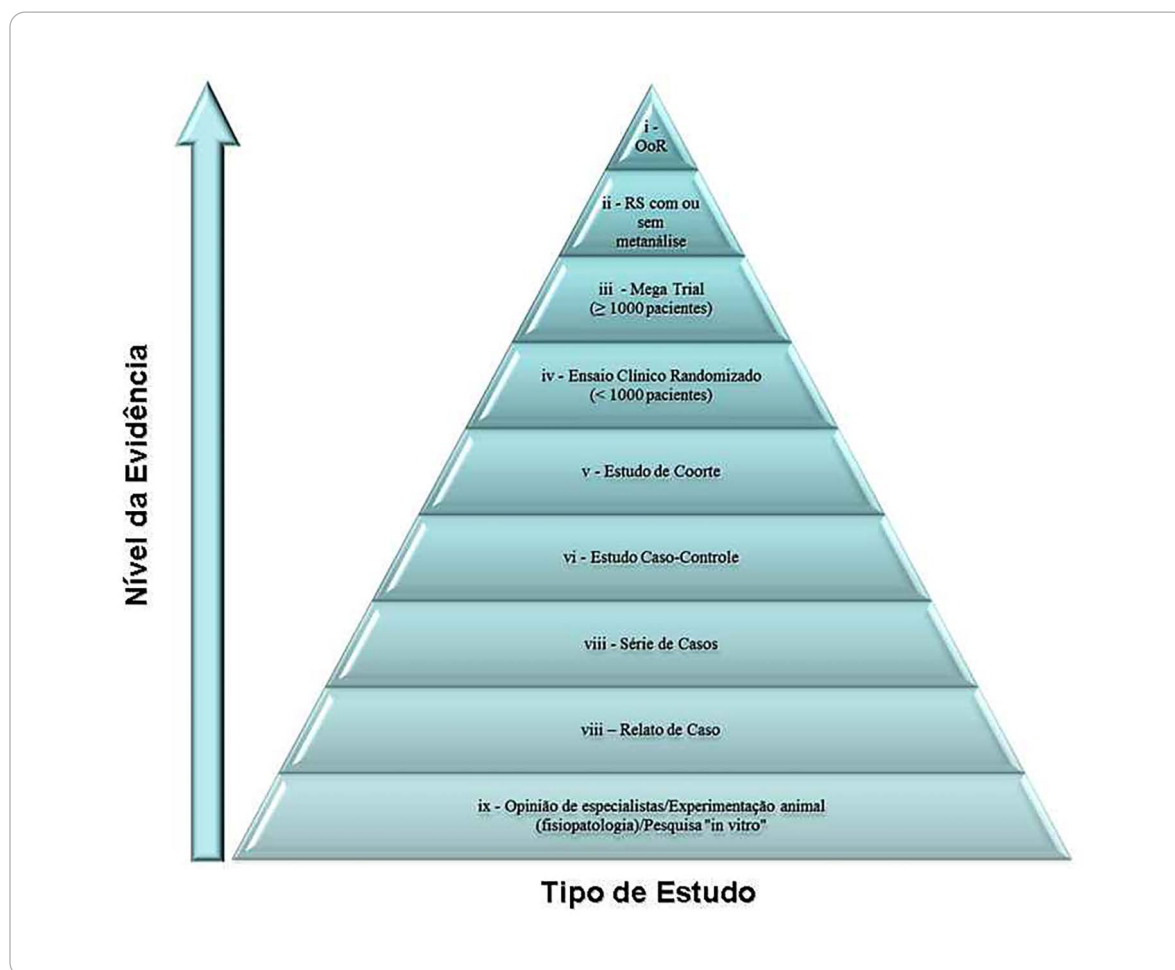


Figura 1 – Crescimento das publicações no MEDLINE com alto nível de evidência para a tomada de decisão em saúde.

Viés ou erro sistemático pode ser definido como qualquer tendenciosidade na coleta, análise dos dados, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz a conclusões sistematicamente diferentes da verdade⁽⁴⁾. Os vieses são comumente divididos em três grupos:⁽⁵⁾

1. Viés de seleção: são aqueles que distorcem os resultados pelo modo em que os pacientes foram recrutados ou perdidos durante o estudo.
2. Viés de aferição: acontecem quando as variáveis ou desfechos são medidos erroneamente entre os dois ou mais grupos avaliados em um ensaio clínico.
3. Viés de confusão: acontece quando não há comparabilidade entre os grupos estudados na análise de uma associação, ocorre quando outras variáveis que podem estar associada ao desfecho clínico estão distribuídas de forma desigual entre os grupos em estudo.

Apesar da pirâmide de hierarquia de evidências ordenar os melhores estudos para a tomada de decisão em saúde (Figura 2), esta é uma solução heurística, já que assume uma solução próxima da ideal, porém, não é necessariamente a melhor solução possível, apesar de poder ser considerada adequada. Para a hierarquia do nível de evidência ser satisfatória, a qualidade dos estudos deve ser avaliada⁽⁶⁻⁸⁾.



OoR – Overview de revisões sistemáticas; RS – Revisão sistemática. Adaptado de Silva et al.^{6,7}

Figura 2 – Pirâmide de hierarquia de evidências de acordo com o tipo de estudo.

Várias ferramentas estão disponíveis para a avaliação da qualidade metodológica e/ou risco de viés dos estudos⁽⁹⁾. Nas próximas seções deste capítulo descrevemos algumas ferramentas que merecem destaque.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Apenas na *The Cochrane Library* (<http://www.thecochranelibrary.com/>), a maior e mais importante base de dados de revisões sistemáticas, entre protocolos ($n = 2235$) e Revisões sistemáticas completas ($n = 5131$), mais de 7 mil artigos foram publicadas⁽¹⁰⁾. Os estudos e esforços da Colaboração Cochrane para a produção independente de evidências de alta qualidade para a tomada de decisão em saúde são tão pronunciados que ganhou reconhecimento, como o publicado na *The Lancet*⁽¹¹⁾ “A Colaboração Cochrane é uma empresa que compete com o Projeto Genoma Humano em suas implicações potenciais para a medicina moderna”, bem como assento fixo e com direito a voto em todas as decisões da Organização Mundial da Saúde⁽¹²⁾. Contudo, o elevado número de informações disponível, conforme destacado anteriormente^(1-2,8), dificulta a tomada de decisão em saúde.

Uma alternativa capaz de reduzir a complexidade de se manter atualizado e facilitar a tomada de decisão em saúde é contemplada pela utilização das Revisões sistemáticas. Este tipo de estudo tem como uma das

funções primárias sumarizar informações clínicas de vários estudos com a finalidade de responder a uma pergunta de diagnóstico, prevenção ou tratamento através da avaliação crítica das evidências⁽¹³⁻¹⁴⁾.

As revisões sistemáticas estão no topo da hierarquia de evidências para a tomada de decisão em saúde⁽⁶⁻⁸⁾. Entretanto, a qualidade deste tipo de estudo pode ser enviesada por diversos motivos, como: falhas metodológicas, conflito de interesses, manipulação de dados etc. Assim, o profissional de saúde, além da necessidade de se manter atualizado, deve saber julgar a qualidade da evidência^(1-2,8). No caso das Revisões sistemáticas, diversas ferramentas foram desenvolvidas para avaliação e garantir da qualidade metodológica, entre os quais, merecem destaque o **AMSTAR** (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ e o **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Conceitos e aplicação dessas ferramentas são discutidos a seguir.

AMSTAR

O AMSTAR⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ é uma ferramenta de uso geral para ser aplicada na avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas de intervenção em saúde. Deve-se observar que esta ferramenta foi usada apenas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

Consiste em uma ferramenta desenvolvida de forma pragmática a partir de ferramentas previamente publicadas e consenso entre especialistas. Os 37 itens originais, após uma análise fatorial exploratória para identificar os itens fundamentais, foram reduzidos a uma ferramenta de 11 itens, derivados que abordam domínios fundamentais (Tabela 1).

Tabela 1 – AMSTAR: ferramenta para a avaliação e classificação da qualidade da revisão sistemática.

Itens avaliados e instruções	Categorias
1. Um projeto/protocolo do estudo foi fornecido “a priori”? Os critérios de inclusão e a pergunta da pesquisa devem ser estabelecidos antes da realização da revisão.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
2. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram feita em duplicata? Deve haver pelo menos dois revisores independentes para extrair os dados e um consenso sobre procedimento para discordâncias deve ser estabelecido.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
3. Uma busca abrangente da literatura foi realizada? Ao menos duas fontes eletrônicas devem ser buscadas. O estudo tem que incluir os anos e a base de dados que foram usadas (e.g., CENTRAL, EMBASE e MEDLINE). Palavras-chave e/ou termos MeSH devem ser informados e, sempre que possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas consultando conteúdos atuais, revisões, livros, registros especializados ou especialistas de uma área particular de estudo, além de rever a lista de referências dos estudos relevantes incluídos.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
4. O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que as buscas por estudos foram feitas independentemente por seu tipo de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base no seu status de publicação, idioma etc.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
5. Uma lista dos estudos (incluídos e excluídos) foi fornecida? Uma lista dos estudos incluídos e excluídos deve ser fornecida.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
6. A característica dos estudos incluídos foi fornecida? De maneira agregada em uma tabela, os dados dos estudos originais devem ser fornecidos, descrevendo os participantes, intervenções e desfechos. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados sócio-econômicos relevantes, o estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica

Itens avaliados e instruções	Categorias
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Os métodos de avaliação devem ser descritos “a priori” (e.g., os estudos de efetividade, caso os autores optem por incluir estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlado ou com ocultação de alocação como critérios); para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada adequadamente na formulação das conclusões? Os resultados do rigor metodológico e qualidade científica devem ser considerados nas análises e conclusões da revisão e explicitamente declarados na formulação das recomendações.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
9. Os métodos usados para combinar os estudos foram apropriados? Para a combinação dos resultados, um teste deve ser feito para se assegurar que os estudos são combináveis, avaliando a sua homogeneidade (i.g., teste de qui-quadrado para homogeneidade ou I ²). Se houver heterogeneidade, um modelo de efeito randômico deve ser usado e/ou a adequação clínica da combinação deve ser considerada (i.g., a combinação é sensata?).	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
10. O risco de viés da publicação foi avaliado? Uma avaliação do viés de publicação deve incluir uma combinação de auxílio gráfico (e.g., gráfico de funil, outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (e.g., teste de regressão de Egger).	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
11. O conflito de interesses foi informado? Potenciais fontes de apoio devem ser claramente reconhecidas, tanto na revisão sistemática, quanto nos estudos incluídos.	☐ Sim ☐ Não ☐ Não é possível responder ☐ Não se aplica
Classificação da qualidade da revisão sistemática	Pontos*
Alta	8 a 11
Média	4 a 7
Baixa	≤ 3

* Para todos os itens, com exceção do item 4, a classificação “Sim” é considerada adequada. Para o item 4, a classificação “Não” (a revisão não excluiu literatura não publicada ou cinzenta) é considerada adequada. Uma revisão que satisfaz adequadamente a todos os itens 11 é considerada como a mais alta qualidade. Adaptado de Shea et al.⁽¹⁵⁾

A validade e reprodutibilidade da ferramenta resultante foram avaliadas. O AMSTAR preencheu os critérios para a validade de face, conteúdo e constructo. Além disso, a ferramenta alcançou padrões aceitáveis, com alta reprodutibilidade interavaliadores⁽¹⁶⁾.

PRISMA

O PRISMA⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ foi criado por um grupo heterogeneo (autores de Revisões sistemáticas, metodologistas, clínicos, editores científicos e consumidores) para estabelecer critérios mínimos, baseados em evidência, recomendáveis para apresentação textual de uma revisão sistemática através de uma lista de 27 itens (Tabela 2) e um diagrama de fluxo com quatro fases (Figura 3). Esta ferramenta é parte de um esforço maior para melhorar o relato de diferentes tipos de pesquisa em saúde e, assim, melhorar a qualidade da pesquisa utilizada para a tomada de decisões na área da saúde.

O objetivo do PRISMA⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ é ajudar autores a melhorar a descrição das revisões sistemáticas e metanálises. Apesar dessa ferramenta focar em ensaios clínicos randomizados, ela pode ser usado de base para a descrição de revisões sistemáticas de outros tipos de pesquisa, particularmente as que envolvem avaliações de intervenções. PRISMA^(17,18) também pode ser útil para a avaliação crítica de revisões sistemáticas publicadas. No entanto, o PRISMA^(17,18) não é uma ferramenta de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Tabela 2 – Ferramenta PRISMA para a lista de checagem de itens que devem compor uma revisão sistemática ou metanálise.

SEÇÃO/tópico	Item da lista de checagem	Descrito na página #
TÍTULO		
Título	1. Identifica o estudo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos.	
RESUMO		
Resumo estruturado	2. Apresenta resumo estruturado que, quando aplicável, inclui: contexto; objetivo; fonte/base de dados; critérios de elegibilidade do estudo; participantes; intervenções; avaliação dos estudos e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos principais achados; número do registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO		
Fundamentação	3. Descreve a fundamentação da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4. Declara explicitamente as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).	
MÉTODOS		
Registro do protocolo	5. Indicar se existe um registro do protocolo da revisão, onde pode ser encontrado (e.g., página da internet) e fornecer o número de registro.	
Critério de elegibilidade	6. Especifica as características do estudo (e.g., PICOS, tempo de seguimento) e as características descritas e usadas como critérios de elegibilidade (e.g., anos considerados, idiomas, status da publicação–literatura cinza), justificando-as.	
Fontes de informação	7. Descreve todas as fontes de informação (e.g., base de dados com as dadas cobertas, contato com os autores para identificar estudos adicionais) na busca e a última data da busca.	
Busca	8. Apresenta a estratégia de busca completa para ao menos uma base de dados, incluindo qualquer limite usado, permitindo que seja repetida.	
Seleção dos estudos	9. Declara o processo de seleção dos estudos (i.e., seleção, elegibilidade, que foram incluídas na revisão sistemática, e, se aplicável, na metanálise).	
Processo de coleta de dados	10. Descreve os métodos de extração de dados dos estudos (e.g., formulários aplicados e se independente e em duplicata) e qualquer processo para a obtenção e confirmação dos dados pelos investigadores.	
Dados	11. Lista e define todas as variáveis para os dados usados (e.g., PICOS, fontes de financiamento) e qualquer suposição ou simplificação realizada.	
Risco de viés em estudos individuais	12. Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificações de se isso foi feito em nível de estudo ou desfecho) e como essa informação foi usada para a síntese de dados.	
Medidas resumos	13. Declara as principais medidas resumos (e.g., risco relativo, diferença em média).	
Síntese dos resultados	14. Descreve os métodos para o tratamento dos dados e combinação dos resultados dos estudos, incluindo as medidas de consistência (e.g., I ²) para cada metanálise.	
Risco de viés em todos os estudos	15. Especifica qualquer avaliação de risco de viés que possa afetar a evidência cumulativa (e.g., vieses de publicação, descrição seletiva de resultados nos estudos).	
Análises adicionais	16. Descrição dos métodos adicionais para as análises (e.g., análises de sensibilidade ou subgrupos, meta-regressão), se realizada, indicando quais foram pré-especificadas.	

RESULTADOS

- | | |
|---|---|
| Seleção dos estudos | 17. Fornece o número de estudos selecionados, avaliados para a elegibilidade e incluídos na revisão, com as razões para a exclusão em cada estágio, idealmente através de um diagrama de fluxo. |
| Características dos estudos | 18. Para cada estudo, apresenta as características de cada estudo que tiveram os dados extraídos (e.g., tamanho do estudo, PICOS, período de seguimento) e fornecer as citações. |
| Risco de viés em cada estudo | 19. Apresenta os dados de risco de viés de cada de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação em nível de desfecho (ver Item 12). |
| Resultados dos estudos individuais | 20. Para todos os desfechos considerados (benefícios ou malefícios), apresentar para cada estudo: (a) um sumário simples dos dados para cada grupo de intervenção; (b) estimativa de efeito e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico de floresta. |
| Síntese dos resultados | 21. Apresenta os resultados de cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência. |
| Risco de viés dentro dos estudos | 22. Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés feita pelos estudos incluídos (ver Item 15). |
| Análises adicionais | 23. Fornece os resultados das análises adicionais, se feitas (e.g., análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão [ver Item 16]). |

DISCUSSÃO

- | | |
|-------------------------------|--|
| Síntese das evidências | 24. Sintetiza os principais resultados, incluindo a força da evidência de cada desfecho principal; considera a sua relevância para os grupos chave (e.g., profissionais de saúde, usuários e decisores políticos). |
| Limitações | 25. Discute as limitações em nível de estudo, desfechos (e.g., risco de viés) e em nível da revisão (e.g., recuperação incompleta das pesquisas das pesquisas, relato de viés). |
| Conclusões | 26. Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para as futuras pesquisas. |

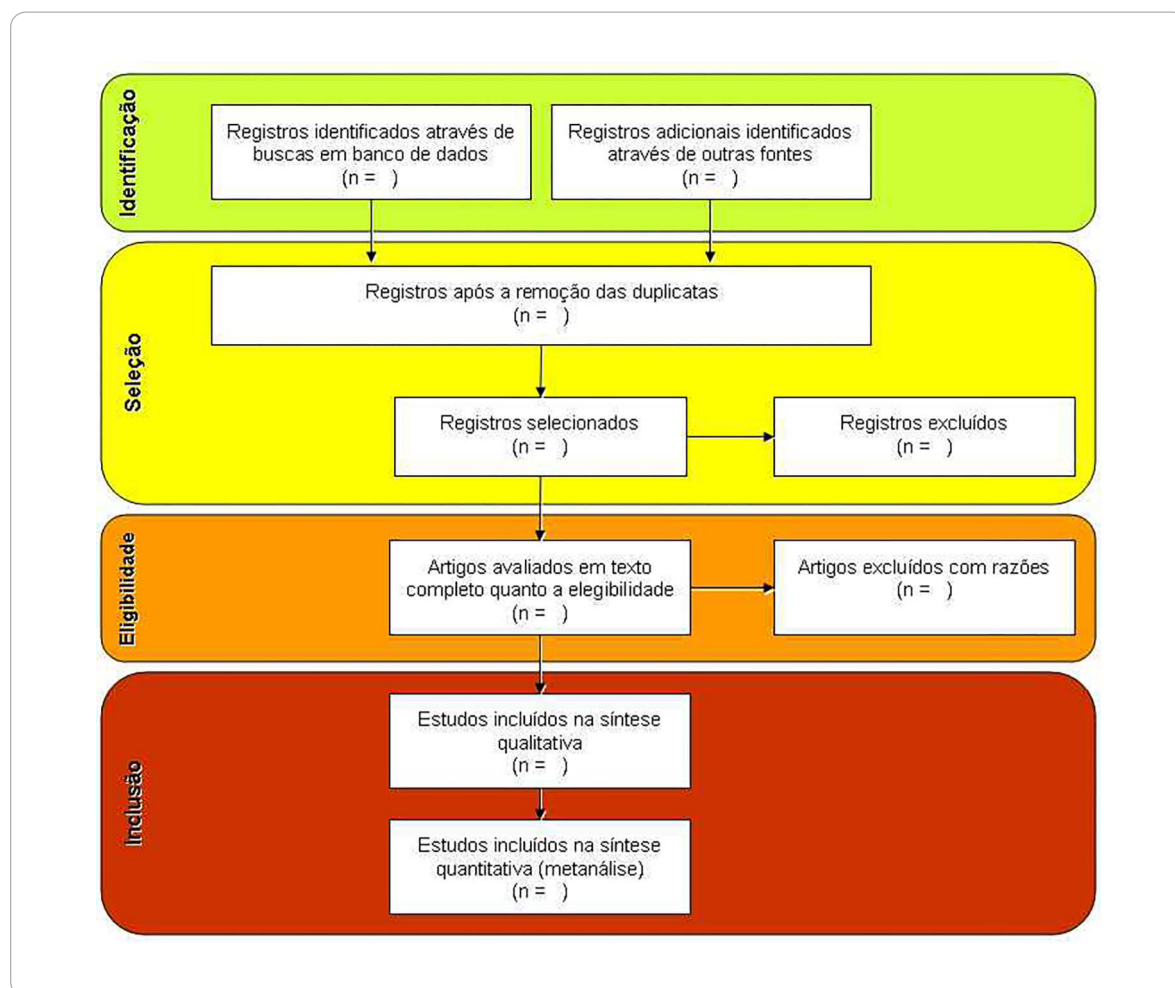
FINANCIAMENTO

- | | |
|----------------------|--|
| Financiamento | 27. Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outras fontes de apoio (e.g., dados suplementares); papel dos órgãos financiadores sobre a revisão sistemática. |
|----------------------|--|

Adaptado de Liberati et al.⁽¹⁷⁾ e Moher⁽¹⁸⁾.

O desenvolvimento do PRISMA⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ iniciou-se em 2005 e, apesar de alguns itens não estarem presentes, são desejáveis e cabe aos autores destacar isso quando relevante (e.g., indicar quando o estudo for uma atualização da versão anterior, indicar mudanças nos procedimentos da RS a partir do que havia sido planejado no protocolo).

As definições da Colaboração Cochrane foram usadas para a construção da terminologia do PRISMA e uma explicação ampla, com exemplos, sobre cada item foi publicada pelo grupo que desenvolveu a ferramenta⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.



Adaptado de Liberati et al.⁽¹⁷⁾ e Moher⁽¹⁸⁾

Figura 3 – Diagrama de fluxo para quatro fases diferentes de revisões sistemáticas, de acordo com o PRISMA.

REGISTRO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

O registro de revisões sistemáticas além de permitir a avaliação da qualidade metodológica é considerado como boa prática em pesquisa, prática comum em ensaio clínico randomizado, pois pode ajudar a reduzir vieses e assim, aumentar a qualidade das revisões sistemáticas, bem como da evidência produzida. O registro da revisão sistemática é importante, pois é publicada, oferecendo transparência na condução do estudo, evitando viés de publicação ao revelar diferenças entre o protocolo e o estudo.

Antes de 2011 não havia nenhum registro formal de protocolos de revisões sistemáticas, com a exceção para as produzidas pela Colaboração Cochrane. Reconhecendo a necessidade de registro, o *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), em colaboração com um grupo consultivo internacional de registro, tomou a iniciativa de estabelecer PROSPERO⁽¹⁹⁾, um registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas de desfechos em saúde, com acesso livre on-line.

Informações adicionais sobre os protocolos de revisões sistemáticas já registrados, ou mesmo, sobre como obter o registro de um protocolo, podem ser obtidas na *The Cochrane Library* (<http://www.thecochranelibrary.com>) e no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>).

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

A recomendação atual da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos é uma ferramenta em que se utiliza avaliação baseada em domínios, ou seja, uma avaliação crítica é feita de forma separada para diferentes aspectos do risco de viés desse tipo de estudo. Essa foi desenvolvida entre 2005 a 2007 por um grupo de metodologistas, editores e autores de revisão sistemática^(13,20)

É uma ferramenta composta de duas partes, em que estão contidos sete domínios, denominados: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses⁽²⁰⁾

A primeira parte refere-se na descrição do que foi relatado no estudo que está sendo avaliado, em detalhes suficientes para que o julgamento seja feito com base nessas informações. A segunda parte é o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados, esses podem ser classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto (Tabela 3).

Tabela 3 – Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados.

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	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. 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 de 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. Risco de viés incerto: ✓ Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes.	Baixo risco de viés: ✓ Ocultação de alocação por uma central; ✓ Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; ✓ Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. Alto risco de viés: ✓ Utilizando um processo aberto de randomização (ex: lista de número randômico); ✓ Envelopes sem critérios de segurança (ex: 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. Risco de viés incerto: ✓ Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

Viés de performance

3. Cegamento de participantes e profissionais

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)

Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.

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;
- ✓ Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

Alto risco de viés:

- ✓ Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;
- ✓ Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento foi quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.

Risco de viés incerto:

- ✓ Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
- ✓ O estudo não relata esta informação.

Viés de detecção

4. Cegamento de avaliadores de desfecho

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)

Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.

Baixo risco de viés:

- ✓ Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;
- ✓ Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

Alto risco de viés:

- ✓ Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;
- ✓ Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento foi quebrado, e o desfecho mensurado pode ser influenciado pela falta de cegamento.

Risco de viés incerto:

- ✓ Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
- ✓ O estudo não relata esta informação.

Viés de atrito

5. Desfechos incompletos

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)

Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Se houve reinclusão de algum participante.

Baixo risco de viés:

- ✓ Não houve perda de dados dos desfechos;
- ✓ Razões para perdas de dados não está relacionada ao desfecho de interesse;
- ✓ Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;
- ✓ Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparado com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
- ✓ Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;
- ✓ Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.

Alto risco de viés:

- ✓ Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
- ✓ Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparado com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
- ✓ Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.
- ✓ “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;
- ✓ Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.

Risco de viés incerto:

- ✓ Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (Ex: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

Viés de relato 6. Relato de desfecho seletivo	Indicar a possibilidade dos ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	Baixo risco de viés: ✓ O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; ✓ O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Alto risco de viés: ✓ Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; ✓ Um ou mais desfecho primário foi reportado utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foi pré-especificado; ✓ Um ou mais desfechos primários reportados não foi pré-especificado (a não ser que uma justificativa clara é fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); ✓ Um ou mais desfechos de interesse da revisão foi reportado incompleto, e não pode entrar na metanálise; ✓ O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. Risco de viés incerto: ✓ Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
Outros vieses 7. Outras fontes de viés	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	Baixo risco de viés: ✓ O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. Alto risco de viés: ✓ Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou ✓ Foi alegado como fraudulento; ✓ Teve algum outro problema. Risco de viés incerto: ✓ Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou ✓ Base lógica insuficiente que um problema identificado possa introduzir viés.

Adaptado de Higgins et al.⁽¹³⁾ e Carvalho et al.⁽²⁰⁾

Os domínios geração da sequência aleatória, ocultação de alocação e relato de desfecho seletivo, devem ser considerados em um único julgamento para cada estudo. Já os domínios cegamento dos participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfechos e para desfechos incompletos, dois ou mais julgamentos podem ser utilizados, pois os julgamentos geralmente precisam ser feitos separadamente para diferentes desfechos ou para o mesmo desfecho em diferentes momentos^(13,20).

Uma alternativa para limitar o número de questões para os domínios é agrupar os desfechos em subjetivos e objetivos para avaliar o cegamento de avaliadores de desfecho. E para desfechos incompletos subdividir em desfechos relatados em 6 meses e desfechos relatados em 12 meses⁽²⁰⁾.

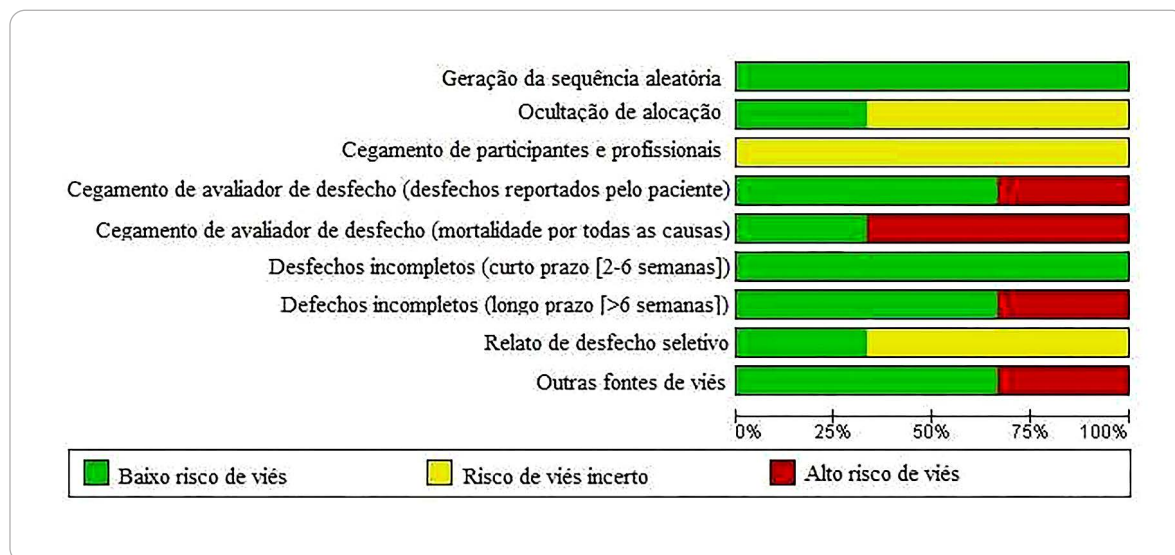
O suporte para o julgamento de cada domínio é um sumário em que o julgamento para o risco de viés poderá ser baseado e traz transparência para o julgamento de todos os domínios. O suporte para o julgamento geralmente é obtido de um único artigo de um estudo publicado, mas poderá ser obtido por uma mistura de artigos advindos de um único estudo, protocolos, comentários sobre o estudo e contato direto com o investigador. De forma adicional um comentário sobre o que foi obtido pode ser feito. Quando não houver nenhuma informação relacionada a algum domínio, este fato deve ser exposto (Tabela 4)

Tabela 4 – Exemplos de suporte para o julgamento para o domínio geração da sequência aleatória e ocultação de alocação.

Domínio	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória	Citação do estudo: “os pacientes foram alocados de forma randômica” Comentário: Provavelmente realizada de forma correta, pois estudos anteriores publicados pelo mesmo investigador descrevem de forma clara a geração da sequência aleatória.
Geração da sequência aleatória	Citação do estudo: “os pacientes foram alocados de forma randômica” Citação do e-mail: “randomização foi realizada de acordo com o dia de tratamento” Comentário: Não foi randomizado.
Ocultação de alocação	Citação do e-mail: “foi gerada por computador pelo nosso estatístico” Comentário: Não está claro se ocultação de alocação foi realizada de maneira apropriada. A resposta do autor não foi clara.

Adaptado de Higgins et al.⁽¹³⁾ e Carvalho et al.⁽²⁰⁾

Com a utilização do programa RevMan⁽²¹⁾, pode-se criar figuras para sumarizar o julgamento do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos em uma revisão sistemática (Figura 4).

**Figura 4** – Exemplo de gráfico de risco de viés de uma revisão sistemática.

Para fazer um julgamento geral do risco de viés de um único ensaio clínico para um determinado desfecho (exemplo: dor) devemos selecionar os principais domínios relacionado ao desfecho e julgar como alto risco de viés, risco de viés incerto e baixo risco de viés.

Para determinar o risco de viés em um desfecho único com relação a todos os estudos que analisaram aquele desfecho (no caso de metanálise), julga-se baixo risco de viés (se a maioria da informação for de estudos classificados como baixo risco de viés), risco de viés incerto (se a maior parte da informação for de estudos de baixo risco e incerto risco) ou alto risco de viés (se a proporção de informação de alto risco é suficiente para afetar a interpretação dos resultados).

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Muitas questões de saúde e análise de eventos não podem ser respondidas através de um ensaio clínico randomizado, considerado um delineamento ideal por diminuir possíveis vieses e apresentar grande validade interna. Porém diversas pesquisas e descobertas em saúde para determinar causas de doenças, fatores de risco, eventos raros e avaliação de eventos adversos (fase pós-comercialização) são descritas através de estudos de observação, sejam, estudos tipo coorte, caso-controle ou transversal⁽²²⁾.

Estudos observacionais são muito relevantes em situações em que se deseja avaliar o impacto de uma intervenção para a população e sua validação externa, em especial para situações com grande heterogeneidade social, econômica e geográfica.²³ Estes estudos fornecem informações preciosas em relação à associação de riscos e benefícios de uma intervenção em longo prazo, relato de eventos raros ou em situações que é inviável a realização de um estudo de intervenção⁽²⁴⁾.

Um exemplo da aplicação e contribuição de estudos observacionais ocorreu quando o mundo estava em alerta pela ameaça de uma pandemia de gripe H₅N₁. Devido à grande letalidade da cepa e poucos achados sobre tratamento a única fonte segura de achados que definiu o tratamento na ocasião foi uma série de relatos de casos de diversas partes do mundo mostrando a eficácia do tratamento precoce com Oseltamivir⁽²⁵⁾. Outra contribuição trazida por estudos tipo Coorte é a relação entre o uso de antiinflamatórios não-esteróides e os eventos adversos cardiovasculares, não detectados anteriormente em estudos de intervenção⁽²⁶⁾.

Apesar das grandes contribuições que os estudos observacionais trazem à ciência é preciso esforços para que seus resultados e metodologia sejam transparentes e detalhados para os leitores, editores, profissionais de saúde. Isso é importante para utilizá-los com mais frequência na tomada de decisões em saúde⁽²⁷⁻²⁸⁾.

A grande dificuldade para incorporação e utilização dos resultados produzidos por esse tipo de estudo se deve em especial à qualidade das informações descritas inadequadamente, especialmente o que diz respeito ao caminho metodológico utilizado, comprometendo a qualidade dos achados⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Para aprimoramento dos estudos e qualidade da evidência diversos instrumentos estão disponíveis para utilização em estudos observacionais dentre os mais utilizados está o STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)⁽³⁰⁻³¹⁾.

O STROBE⁽³⁰⁻³¹⁾ foi desenvolvido por um grupo de epidemiologista, estatísticos e editores de importantes revistas científicas como: *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*, *Bulletin of the World Health Organization*, *International Journal of Epidemiology*, *JAMA*, *Preventive Medicine*, e *The Lancet*.

É um instrumento⁽³⁰⁻³¹⁾ que auxilia na construção e condução de estudos observacionais e é composto por um *checklist* com 22 itens considerados essenciais para fornecer informações de qualidade. O instrumento traz orientações sobre título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Dezoito itens são comuns para os 3 tipos de estudos (coorte, caso-controle e transversal) e quatro itens são específicos para cada um desses três desenhos de estudo. A principal aplicação do STROBE é melhorar a qualidade da informação e assim propiciar que estudos de observação possam ser utilizados como fontes seguras para tomadas de decisões em saúde.

Tabela – Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração STROBE.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo		
	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado. Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.

Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivo	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foram tratados. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).

Desfecho	15	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo. Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Principais resultados	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Principais resultados	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais. Adaptado de von Elm et al.⁽³⁰⁾ e Malta et al.⁽³¹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo abordou a avaliação da qualidade metodológica e/ou risco de viés dos estudos, uma das mais importantes etapas para a saúde baseada em evidências no que concerne a tomada de decisão clínica—realizada em conjunto entre profissional da saúde, paciente e melhor evidência disponível—, bem como para a pesquisa.

Assim, o profissional de saúde, além da necessidade de se manter atualizado, deve saber julgar a qualidade da evidência. As ferramentas e orientações apresentadas aqui apresentadas para as revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, estão sujeitas a uma hierarquia do nível de evidências. Mesmo assim, é fundamental a avaliação da qualidade dos estudos para que a prática clínica e de pesquisa em saúde seja baseada em evidências que auxiliam na tomada da melhor decisão.

REFERÊNCIAS

1. Silva V, Grande AJ, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part I: Why and for whom? São Paulo Med J. 2012;130(6):398-403. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802012000600007>
2. Silva V, Grande AJ, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview de revisões sistemáticas - um novo tipo de estudo. Parte I: Por que e para quem? Diagn Tratamento. 2012;17(4):195-200.
3. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, editors. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2012 Jul 5]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>

4. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Rouquayrol MZ. Epidemiologia & saúde. 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1993.
6. Silva V, Martimbianco ALC, Grande AJ, Carvalho APV, Riera R. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part III: a new hierarchical pyramid of evidence. São Paulo Med J. 2013;131(3):192-6. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.20131313009>
7. Silva V, Martimbianco ALC, Grande AJ, Carvalho APV, Riera R. Overview de revisões sistemáticas - um novo tipo de estudo. Parte II: Uma nova pirâmide hierárquica de evidências. Diagn Tratamento. 2013;18(1):34-8.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence [Internet]. Oxford: OCEBM; 2011 [cited 2012 Jul 5]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
9. University of South Australia. Critical appraisal tools [Internet]. Adelaide: Sansom Institute for Health Research; 2012 [cited 2012 Jul 5]. Available from: <https://www.unisa.edu.au/research/allied-health-evidence/>
10. Grande AJ, Silva V, Martimbianco ALC, Carvalho APV. Atividade física para prevenção e tratamento de obesidade em crianças: evidências das Coleções Cochrane. Diagn Tratamento. 2012;17(3):140-2.
11. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. Lancet. 1995;345(8953):840-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92969-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92969-x)
12. The Cochrane Collaboration. History: a chronology of significant events and milestones in the life of The Cochrane Collaboration [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2012 [cited 2012 Dec 4]. Available from: <https://www.cochrane.org/about-us/history>
13. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2012 Jul 5]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
14. National Library of Medicine. HTA 101: glossary [Internet]. Bethesda (MD): NLM; 2008 [updated 2008 Sep 8; cited 2012 Jul 5]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta101014.html>
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
16. National Collaborating Centre for Methods and Tools. AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews [Internet]. Hamilton: McMaster University; 2011 [cited 2012 Aug 10]. Available from: <https://www.nccmt.ca/registry/view/eng/97.html>
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(6):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
19. Booth A, Clarke M, Ghera D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. Establishing a minimum dataset for prospective registration of systematic reviews: an international consultation. PLoS One. 2011;6(11):e27319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027319>
20. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagn Tratamento. 2012;18(1):38-44.
21. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2011.
22. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. BMJ. 2004;328(7430):39-41. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7430.39>
23. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. Am J Public Health. 2004;94(3):400-5. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.400>
24. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, Ollendorf D, Mattox P, Gliklich R. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. Health Aff (Millwood). 2010;29(10):1818-25. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0650>
25. Adisasmito WA, Chan PK, Lee N, Oner AF, Gasimov V, Aghayev F, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza H5N1 infections: analyses from a global patient registry. J Infect Dis. 2010;202(8):1154-60. <https://doi.org/10.1086/656316>

26. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):190-7. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.204>
27. Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola BL, Goldman MB, Kalish LA, et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ.* 2004;329(7467):883. <https://doi.org/10.1136/bmj.38250.571088.55>
28. Tooth L, Ware R, Bain C, Purdie DM, Dobson A. Quality of reporting of observational longitudinal research. *Am J Epidemiol.* 2005;161(3):280-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi042>
29. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ.* 2008;337:a2390. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2390>
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007;335(7624):806-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>
31. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CMF. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(3):559-65. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>