

Projeto de Pesquisa de uma Revisão Sistemática

Aldemar Araujo Castro

Fábio Guidugli

1.1 Introdução

A revisão sistemática como qualquer outra pesquisa clínica necessita a elaboração de um projeto de pesquisa. Este projeto deverá conter todas as informações de um projeto de pesquisa de estudos primários (quadro 1).

As diferenças entre o projeto de pesquisa de uma revisão sistemática e os das pesquisas primárias são: a) Na amostra, ausência de consentimento livre e esclarecido; b) No plano de trabalho, ausência do item procedimentos; c) Na documentação complementar, ausência do manual de procedimentos.

Os modelos existente sobre a elaboração de projetos de revisões sistemáticas são dois: a) Cochrane Handbook (Clarke, 2001); b) York Handbook (Kuhn, 2000).

O modelo apresentado neste capítulo segue os princípios utilizados na elaboração dos projetos de pesquisas primárias (Castro, 2001), no qual foram realizados as adaptações necessárias. No final deste capítulo, existe uma versão completa de um projeto de revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com o qual o leitor poderá acompanhar as explicações aqui apresentadas.

Quadro 1. Estrutura do projeto de pesquisa de uma revisão sistemática

- I. Informações gerais
- II. Projeto de pesquisa
 - A. Razões e objetivos para a pesquisa
 - 1. Fundamentos
 - 2. Objetivos

- 3. Hipóteses
 - B. Plano de trabalho
 - 1. Tipo de estudo
 - 2. Local
 - 3. Amostra
 - a) Critérios de inclusão
 - b) Critérios de exclusão
 - c) Amostragem
 - 4. Desfechos clínicos
 - 5. Método estatístico
 - a) Cálculo do tamanho da amostra
 - b) Análise estatística
 - 6. Atualização e aprimoramento
 - C. Resumo
 - D. Etapas da pesquisa e Cronograma
 - E. Relação de materiais necessários
 - F. Orçamento
 - G. Monitorização da pesquisa
 - III. Documentação complementar
 - A. Referências
 - B. Formulários e fichas
-

1.2 Estrutura do projeto de pesquisa

Optamos por escrever em cada um dos itens os pontos mais importantes para facilitar o entendimento do leitor. Assim, a leitura seguirá uma seqüência lógica, que será a mesma a ser utilizada no projeto. Acompanhe cada um dos itens como o modelo de projeto de revisão sistemática que está em anexo.

A estrutura do projeto foi dividida em três grandes partes: a primeira, as informações gerais; a segunda, o projeto propriamente dito; a terceira, a documentação complementar (quadro 1).

Por se tratar de um texto introdutório, o leitor que desejar escrever um projeto de pesquisa, irá necessitar conhecer cada um dos tópicos aqui abordados em detalhes, que poderá ser conseguido com a leitura de outros autores (Kuhn, 2000; Clarke, 2001.) e a realização do curso de revisão sistemática e metanálise (URL: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>) disponibilizado pela UNIFESP virtual.

I. Informações gerais

São informações básicas que tem como objetivo facilitar o entendimento do leitor. É a descrição de nove itens: a) local onde será

efetuado o estudo, b) o endereço, c) quem é o pesquisador principal, d) os pesquisadores associados, e) conflito de interesse, f) fontes de financiamento, g) o título da pesquisa, h) seu objetivo, i) data de início, j) data de término, l) custo estimado. Todas estas informações complementam o projeto e devem ser colocadas em uma ou duas folhas.

II. Projeto de pesquisa

A. Razões e objetivos da pesquisa

1. Fundamentos

Neste item deve ser explicado a relevância de se realizar a pesquisa e a situação atual do conhecimento sobre o tema. O ideal é que a realização de um novo ensaio clínico venha sempre precedido de uma revisão sistemática da literatura que avalie a situação atual em relação à intervenção que se deseja testar. Esse tipo de revisão respeita a mesma lógica do ensaio clínico primário, ou seja, um projeto é escrito com detalhamento minucioso da questão clínica e hipóteses a serem testadas, dos procedimentos para a identificação dos ensaios clínicos, dos critérios de inclusão e exclusão a serem aplicados, da maneira como a qualidade metodológica dos ensaios clínicos primários será avaliada e como os resultados serão apresentados. Assim no final de uma revisão sistemática teremos um mapeamento da situação atual do conhecimento e saberemos dos acertos/erros das pesquisas na área, permitindo assim um melhor planejamento. Com isso, definir os objetivos e hipóteses a serem pesquisadas no novo ensaio clínico a partir de uma revisão sistemática estaremos baseados na melhor evidência disponível.

2. Hipótese

É o que você espera encontrar no final da pesquisa, baseado nas pesquisas prévias e no seu entendimento daquilo que está sendo pesquisado. Deve ser expresso na forma de uma frase afirmativa.

3. Objetivo

É a parte mais importante da pesquisa e sua construção é semelhante aos dos estudos primários. A estruturada em três componentes: a) os pacientes/doença; b) a intervenção; c) a categoria da pergunta (eficácia ou efetividade por ser uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios). É também apresentado como uma sentença afirmativa.

B. Plano de trabalho

1. Tipo de estudo

Será o suficiente citar que o tipo de estudo será uma revisão sistemática com metanálises de ensaios clínicos aleatórios e indicar o perfil do estudo.

2. Local

Na revisão sistemática este item poderia ser dispensado. No entanto, para seguir o modelo proposto deve ser colocado o local aonde a pesquisa será desenvolvida.

3. Amostra

3.1. Critérios de inclusão

Nos **projetos** de estudos primários são os indivíduos (saudáveis ou não), nos **projetos** de revisão sistemática são os ensaios clínicos aleatórios (**unidade de estudo**). Este item deverá ser dividido em três itens: a) o tipo de estudo, b) os participantes, c) a intervenção.

3.2. Critérios de exclusão

Quais são os estudos primários que preenchem os critérios de inclusão que por motivos **metodológicos** não devem fazer parte da pesquisa. Os critérios de exclusão devem ser entendidos como subconjuntos do critérios de inclusão.

3.3. Amostragem

No projeto de revisão sistemática existe a necessidade de criar dois subitens: a) Localização dos estudos (fontes de informação e estratégia de busca), b) Seleção dos estudos. No primeiro item, são descritos quais são as fontes de informação que serão utilizadas para identificar os estudos e a estratégia de busca para as bases de dados. No segundo item, será a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para que os estudos identificados sejam classificados em não selecionados e selecionados (incluídos e excluídos).

4. Desfechos clínicos

São as variáveis a serem estudadas, os desfechos clínicos primários e os secundários. A descrição das variáveis servirá como referência para decidir se os autores dos ensaios clínicos aleatórios utilizaram a melhor definição das variáveis, forma de mensurar, momento e quem fazia a mensuração. A variável primária do projeto de revisão sistemática não precisa ser a mesma que os estudos primários estudaram, a sua escolha deve ser baseada na sua importância, **ligada ao objetivo da revisão sistemática. A segunda parte dos desfechos clínicos são os dados complementares, que são um grupo de dados de cada estudo que produziram a primeira (descrição dos estudos) e**

segunda parte (validade interna) dos resultados.

5. Método estatístico

5.1. Cálculo do tamanho da amostra

Não será realizado o cálculo do tamanho da amostra. Será utilizado uma amostra por conveniência. Todos os estudos identificados serão avaliados quanto a possibilidade de ser selecionado ou não.

5.2. Análise estatística

Devem ser descritos quais são as técnicas para a realização das metanálise e as técnicas de análise de sensibilidade. Esse parte irá gerar a parte quantitativa dos resultados da revisão sistemática. Na análise de sensibilidade é descrito todas as opções possíveis de análises.

C. Resumo

Cada uma das etapas do projeto devem ser resumidas na forma de um resumo estruturado. Os itens de sua construção (Haynes, 1990) adaptando para o projeto de pesquisa são oito: a) contexto; b) objetivo; c) tipo de estudo; d) local; e) amostra; f) desfechos clínicos; g) método estatístico (análise estatística).

D. Etapas da pesquisa e cronograma

Neste item deve ser apresentados as etapas da pesquisa e um cronograma a ser seguido.

E. Relação de materiais necessários

Descreve-se pormenorizadamente o que será necessário para a execução da pesquisa e as quantidades, material de consumo, equipamentos, despesas gerais, no formato de lista. A justificativa do orçamento é obrigatória.

F. Orçamento

Quando irá custar o ensaio clínico? Deve-se estimar os gastos com pessoas, exames, viagens, tudo que for utilizado na pesquisa.

G. Monitorização da pesquisa

A monitorização da pesquisa compreende o controle de qualidade da pesquisa. Neste item deve ser descrito quais são os meios que o pesquisador irá utilizar para verificar se o projeto está sendo executado como planejado. O cuidado com os dados coletados, cópias de segurança deverão ser descritos.

III. Documentação complementar

A. Referências

Devem ser citadas as referências utilizadas nas diversas partes do projeto de pesquisa, observar a forma de citação que deve seguir as regras de Vancouver (ICMJE, 1997).

1.3 Considerações finais

O projeto de pesquisa depende, principalmente, para quem está sendo elaborado. Cada agência de fomento possui regras próprias para a elaboração do projeto de pesquisa. A consulta das regras da agência que foi selecionada otimizará o esforço envolvido na sua elaboração.

O modelo que foi apresentado é uma compilação dos modelos mais usuais. A utilização do modelo proposto é facilmente adaptável para qualquer outro modelo que venha a ser utilizado. Pois a essência do projeto de pesquisa é o mesmo, o que muda são os nomes dos itens e sua ordem de apresentação.

A UNIFESP virtual possui um curso aberto e gratuito sobre revisão sistemática e metanálise (URL: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>). Nele podem ser encontrados recursos adicionais e outro exemplos de projeto que serão úteis na elaboração de um projeto de pesquisa de revisão sistemática. O curso virtual vai além do planejamento (quatro aulas), envolve também a execução (seis aulas) e a divulgação da revisão sistemática (uma aula).

1.4 Referências (**corrigir as referências**)

Altman, 1991.

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall; 1991.

Begg, 1996.

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. JAMA 1996;276(8):637-9. Disponível em: URL: <http://www.consort-statement.org>

Collins, 1996.

Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomized evidence: trials and overviews. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford Textbook of Medicine. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 21-32.

Haynes, 1990.

Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstract revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76. Disponível em: URL: <http://www.acponline.org/journals/resource/90aim.htm>

ICMJE, 1990.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47. Disponível em: URL: <http://www.icmje.org>

Jadad, 1996.

Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17(1):1-12.

Khan, 1996.

Khan KS, Daya S, Jadad AR. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med* 1996;156:661-6.

Kraemer, 1990.

Kraemer HC, Pruyun JP. The evaluation of different approaches to randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1163-9.

Matthews, 1995.

Matthews JR. The birth of the modern clinical trial: the central role of the Medical Research Council. In: Matthews JR. Quantification and the quest for medical certainty. New Jersey: Princeton University Press; 1995.

MRC, 1948.

Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948;2:769-82.

Moher, 1994.

Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272(2):122-4.

Moher, 1996.

Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12(2):195-208.

Moher, 1997.

Moher D, Berlin J. Improving the reporting of randomised controlled trials. in: Maynard A, Chalmers I, editors. Non-random reflections on health services research. London: BMJ Publishing Group; 1997.

Newell, 1992.

Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol* 1992; 21(5):837-41.

Pocock, 1983.

Pocock SJ. *Clinical Trials: a practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons; 1983.

Schulz, 1994.

Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of

randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. JAMA 1994;272:125-9.

Schulz, 1995.

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 1995;273(5):408-12.

Schulz, 1996.

Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. Lancet 1996;348:596-98.

SRTG, 1994.

The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. JAMA 1994; 272(24):1926-30.

Taylor, 1988.

Taylor DW. The calculations of sample size and power in the planning of randomized clinical trials. Millcroft Seminar; 1988.

Yusuf, 1984.

Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? Stat Med 1984; 3:409-20.

WHO, 1996.

Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Washington: OPAS; 1996.

Soares, 1998.

Soares KVS, Castro AA. Projeto de pesquisa para ensaios clínicos randomizados. in: Atallah AN, Castro AA, editores. Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. Disponível em: URL: http://www.evidencias.com/lv4_14_rct.PDF

Haynes, 1990.

Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. Ann Intern Med 1990;113:69-76. Disponível em: URL: <http://www.acponline.org/journals/resource/90aim.htm>

1.5 Anexos (modelo de projeto)

A seguir é apresentado um exemplo de projeto de revisão sistemática que tem dois objetivos: a) facilitar o entendimento das descrições dos itens do projeto, b) entender a diagramação utilizada no projeto, a única diferença é o tamanho da fonte (o ideal é utilizar tamanho 14).

FÁBIO GUIDUGLI

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA
DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS COM
METANÁLISES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
São Paulo, 2000.**

FÁBIO GUIDUGLI

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA
DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS COM
METANÁLISES**

Projeto de Pesquisa apresentada à
Universidade Federal de São Paulo -
Escola Paulista de Medicina, como pré-
requisito, para a obtenção do Título de
Doutor no Curso de Pós-Graduação
em Medicina Interna e Terapêutica.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
São Paulo, 2000.**

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	FUNDAMENTOS	16
1.2	HIPÓTESES.....	17
1.3	OBJETIVOS	17
2	MÉTODOS.....	18
2.1	TIPO DE ESTUDO	18
2.2	LOCAL	18
2.3	AMOSTRA	18
2.4	DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS.....	21
2.9	ATUALIZAÇÃO E APRIMORAMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	24
6	RESUMO / ABSTRACT	26
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
8	FONTES CONSULTADAS	30

Abreviaturas e símbolos

EUA – Estados Unidos da América

DATASUS – Base de dados do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde

mg – Miligramas

UI – Unidades Internacionais

CDC – Center of Disease Control and Prevention

EMBASE – Excerpta Medica Database

LILACS – Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

MEDLINE – Medlars Online

MEDLARS – Medical Literature Retrieval System

EMCJH – Ellinghausen and McCullough modificado por Johnson e Harris.

ST – Segmento de linha que une a onda S à onda T no eletrocardiograma

T – Onda T do eletrocardiograma

IgM – Imunoglobulina tipo M

\$ – Símbolo que tem finalidade delimitar os radicais dos termos na busca eletrônica.

ml – Mililitros

Lista de Figuras

- Figura 1 – Algoritmo da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999)..... 18
- Figura 2 - Esquema da realização da revisão sistemática **Erro! Indicador não definido.**

Lista de quadros

- Quadro 1 - Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas..... 20

2 INFORMAÇÕES GERAIS

a) Local onde será efetuado o estudo:

Unidade de ensaios clínicos e **metanálise...**

b) Endereço

Rua Pedro de Toledo, 598

04039-001 São Paulo - SP Brasil

Fone: +11 5575 2970; Fax: +11 5579 0469

Correio eletrônico: cochrane.dmed@epm.br

URL: <http://www.centrocochranedobrasil.org>

c) Pesquisador principal

Fábio Guigugli <fabio_guidugli@uol.com.br> **Descrição...**

d) Conflito de interesse

Nenhum

e) Fontes de financiamento:

1. Curso de Pós-graduação de Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina

2. Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), Processo nº 1216890

f) Data da última modificação:

15 de outubro de 2000

g) Pesquisadores associados

Álvaro Nagib Atallah <anatallah.dmed@epm.br>, Livre-docente, Doutor, Professor associado adjunto, chefe da Disciplina de Medicina de Urgência do Departamento de Medicina e coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Aldemar Araújo Castro <aldemar.dcir@epm.br>, Mestre, Professor assistente substituto da Disciplina de Medicina de Urgência do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

h) Título da pesquisa

Prevenção e tratamento da leptospirose: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálises

i) Objetivo

Avaliar a efetividade e segurança dos antibióticos e vacinas na prevenção e no tratamento da leptospirose

- j) Data de início
12 de junho de 1998.
- k) Data de término
30 de novembro de 2000.
- l) Custo estimado
R\$ 7.250,00 (sete mil, duzentos e cinquenta reais)

3 INTRODUÇÃO

3.1 Fundamentos

A leptospirose – CID 10: A27 (OMS, 1998) - é uma zoonose de ampla distribuição geográfica transmitida ao homem por ratos, gatos, cães e outros animais. Em muitos países (EUA, Itália e outros países), é classificada como uma doença ocupacional (FARRAR, 1990). No Brasil, é endêmica e sua incidência é maior entre janeiro e abril, quando ocorrem chuvas fortes e inundações em áreas urbanas. Dados oficiais do governo brasileiro registram média de 2.634 casos novos dessa doença (variando de 2.396 a 4.138) por ano, e sua mortalidade média atingiu 348 mortes (variando de 265 a 425) por ano, permanecendo constante durante o período de 1990 a 1995 (DATASUS, 1998).

Essa doença infecciosa aguda, causada por uma espiroqueta do gênero *Leptospira*, é caracterizada por vasculite grave. O quadro clínico é constituído por febre, insuficiência renal, icterícia e eventos hemorrágicos; foi descrita inicialmente por WEIL (1886). Em 1914, o cultivo da espiroqueta foi realizado com sucesso no Japão por INADA *et al.* (1916).

Há duas espécies do gênero *Leptospira* reconhecidas atualmente: *Leptospira interrogans* e *Leptospira biflexa*. A *Leptospira interrogans* é a forma patogênica para seres humanos e mamíferos e apresenta aproximadamente 300 sorotipos variantes, que são catalogados em sorogrupos (CDC, 2000). Uma terceira espécie tem sido proposta com base no estudo da composição do DNA, características sorológicas e algumas características morfológicas, porém sua inclusão taxonômica ainda depende de estudos adicionais. LOMAR *et al.* (1996) referem que a Subcomissão de Taxonomia em Leptospirose (1978) classificou provisoriamente esta terceira espécie como *Leptospira illini*, Species Incertae Saeidis. Esta doença afeta qualquer faixa etária e seu período de incubação varia de dois a 20 dias; 75% das pessoas infectadas são do sexo masculino.

O quadro clínico da leptospirose é considerado trifásico: a) fase leptospirosêmica: tem um início súbito, caracterizada por cefaléia, mialgia intensa, calafrios, febre e sufusão hemorrágica conjuntival, ocorrendo no terceiro ou quarto dia de sua manifestação. Esta fase dura por volta de quatro a sete dias; b) fase de convalescência: onde ocorre remissão dos sintomas, durando de um a dois dias; c) fase imune: pode se iniciar do nono ao décimo-segundo dias da doença e é relacionada com altos títulos séricos de anticorpos; nesta fase, os sintomas reaparecem. A forma mais branda da doença é a leptospirose anictérica, que se caracteriza pelas três fases da doença bem definidas. A “Doença de Weil” é a forma grave de leptospirose e caracteriza-se por icterícia, azotemia, fenômenos hemorrágicos (digestivo e pulmonar), anemia, distúrbios de consciência e febre contínua; podem ocorrer também trombocitopenia e alterações da função renal, incluindo proteinúria, piúria e hematúria.

Entre as condutas terapêuticas utilizadas na leptospirose incluem-se: hidratação, correção dos distúrbios hidro-eletrolíticos, terapia com antibióticos e diálise (quando instalada a insuficiência renal que a requeira). Entre as medidas de prevenção, além dos antibióticos, as vacinas são utilizadas em grupos de risco para infecção. As vacinas são produzidas por meio de sorotipos autóctones. A vacinação é aplicada de maneira abrangente paralelamente a outras medidas de prevenção (como proteção mecânica da pele, botas e luvas) principalmente na Itália, Polônia, Israel, Rússia e China (SÁNCHEZ *et al.*, 1998).

Segundo FARRAR (1990), o antibiótico recomendado para prevenção da leptospirose é a doxiciclina, em dose única semanal de 200 mg durante o período de exposição. Já para o tratamento, dá-se preferência à penicilina cristalina na dose diária de 2.000.000 UI, a cada seis horas, via intravenosa por sete a dez dias. A dose diária recomendada (FARRAR, 1990) de doxiciclina para tratamento da leptospirose é de 200 mg, via oral, por sete dias, sendo que seus efeitos colaterais mais comuns são sintomas gastrointestinais. Outras drogas alternativas referidas são ampicilina, amoxicilina e tetraciclina, utilizadas por sete a dez dias. Na prática clínica, FARRAR (1990) acredita que a terapia com antibióticos é mais efetiva se iniciada precocemente no curso da doença.

Para a determinação da melhor intervenção no tratamento ou na prevenção de qualquer doença, é importante a realização de pesquisas clínicas planejadas com o objetivo de determinar sua efetividade e segurança. O melhor tipo de estudo clínico para ajudar a resolver essa questão é o ensaio clínico aleatório (GUYATT *et al.*, 1998). Todavia os ensaios clínicos aleatórios podem ser discordantes quanto a sua resposta. O ideal, então, seria procurar na literatura os ensaios clínicos aleatórios direcionados para tal questão (se possível todos: publicados, não publicados ou em andamento). Mesmo assim, de posse desses estudos, surgem novos questionamentos: será que podemos confiar nos seus resultados? Esses estudos têm qualidade para serem considerados úteis para guiar a prática clínica?

A solução para esses questionamentos seria encontrar todos os ensaios clínicos já realizados e avaliá-los quanto à sua qualidade. Isto pode ser realizado em uma revisão sistemática de ensaios clínicos, que além de ser um método reproduzível, apresenta critérios definidos de avaliação, para inclusão e exclusão de estudos, de acordo com sua qualidade, sintetizando a informação de maneira compreensível para auxiliar na tomada de decisão clínica (CHALMERS *et al.*, 1992; MULROW, 1994). Assim sendo, uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios sobre o uso de antibióticos e vacinas para a prevenção e antibióticos para o tratamento da leptospirose é considerada modelo ideal de pesquisa para responder à essa questão, pois sintetiza e mapeia de maneira reproduzível as informações para melhor tomada de decisão clínica e auxílio nas futuras pesquisas. Uma revisão sistemática de revisões sistemáticas sobre qualquer intervenção (tanto para prevenção quanto para tratamento) em leptospirose seria importante para identificar alguma revisão sistemática já existente sobre o assunto. Verificamos, na literatura, que até o momento não há nenhuma revisão sistemática (de ensaios clínicos aleatórios) sobre qualquer intervenção em leptospirose (GUIDUGLI *et al.*, 2000).

A finalidade deste trabalho foi rever e sintetizar as evidências clínicas existentes sobre a efetividade e a segurança do uso de antibióticos e/ou vacinas na prevenção e o uso de antibióticos no tratamento da leptospirose em diferentes situações epidemiológicas.

3.2 Hipóteses

As seguintes hipóteses foram testadas: a) na prevenção da leptospirose, as vacinas são mais efetivas do que o placebo e/ou antibióticos. b) na prevenção da leptospirose, as vacinas apresentam efeitos colaterais toleráveis, quando comparadas com placebo e/ou antibióticos c) na prevenção da leptospirose, antibióticos são mais efetivos do que o placebo; d) na prevenção da leptospirose, antibióticos apresentam efeitos colaterais toleráveis, quando comparados ao placebo; e) a droga de escolha para prevenção – doxiciclina 200 mg via oral por semana – é a melhor opção; f) no tratamento da leptospirose, os antibióticos são mais efetivos do que o placebo; g) no tratamento da leptospirose, os antibióticos não estão associados com efeitos colaterais, quando comparados com o placebo; h) a droga de escolha para o tratamento da leptospirose é a penicilina cristalina sódica.

3.3 Objetivos

- a) Avaliar a efetividade e segurança dos antibióticos e vacinas na prevenção da leptospirose;
- b) Avaliar a efetividade e segurança dos antibióticos no tratamento da leptospirose.

4 MÉTODO

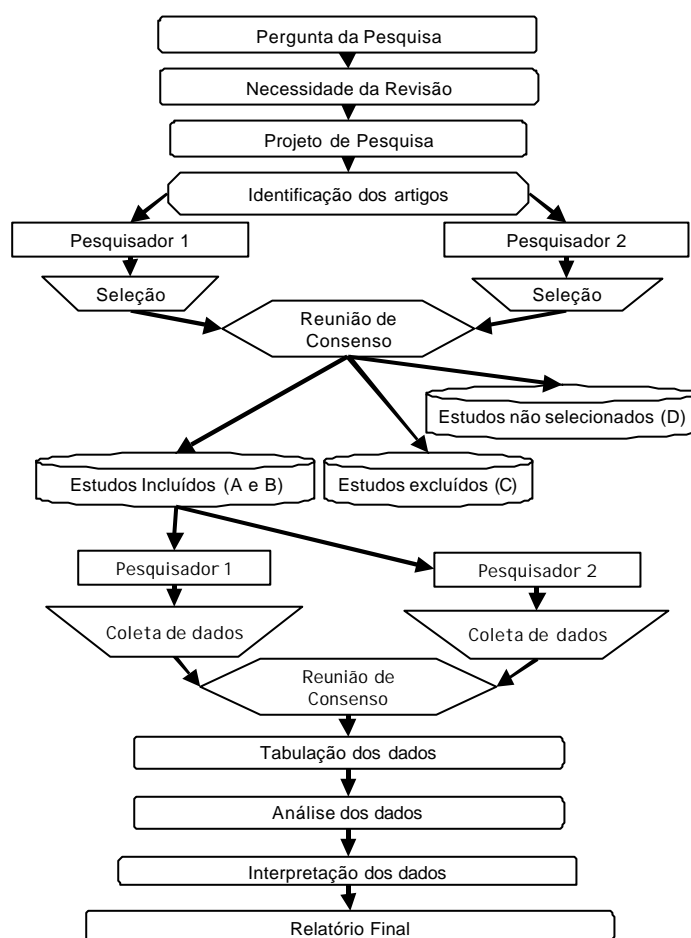
Esta pesquisa foi aprovada pela Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (Processo nº 406/99), e o projeto vem sendo publicado na forma de dois projetos distintos (*Antibiotics for preventing leptospirosis* e *Antibiotics for treating leptospirosis*) na *Cochrane Library*, desde o volume 3 do ano de 1998 (<http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/cochrane/revabstr/q200index.htm>).

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (CLARKE *et al.*, 2000).

4.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálises (ver figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática



4.2 Local

Unidade de Ensaios Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina e Centro Cochrane do Brasil.

4.3 Amostra

4.3.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaios clínicos aleatórios nos quais antibióticos e/ou vacinas foram utilizados na prevenção da

leptospirose e antibióticos utilizados no tratamento da leptospirose.

4.3.2 Tipo de participantes

Para avaliação de PREVENÇÃO: participaram indivíduos potencialmente expostos à leptospirose. Por exemplo: pessoas que vivem em áreas endêmicas durante as estações chuvosas, profissionais da saúde ou outros profissionais cujo trabalho está ligado ao alto risco de infecção e viajantes que rumam para áreas endêmicas (CDC, 1997).

Para avaliação de TRATAMENTO: participaram doentes com manifestações clínicas de leptospirose definidas como: febre, cefaléia, mialgias, calafrios, sufusão hemorrágica conjuntival e menos frequentemente, meningite, exantema, icterícia ou insuficiência renal; e confirmadas pelo isolamento da *Leptospira interrogans* de qualquer material clínico (sangue ou urina), ou o aumento em quatro vezes ou mais na titulação sérica da reação de microaglutinação para *Leptospira interrogans*, com dosagens ou medidas realizadas no período entre as fases leptospirosêmica e de convalescência, obtidas após duas semanas da infecção e realizadas no mesmo laboratório, ou ainda pela demonstração por imunofluorescência da *Leptospira interrogans* em qualquer material clínico (sangue ou urina) (CDC, 1997). A classificação dos casos foi definida como: a) provável – um caso clinicamente compatível, confirmado por apenas achados sorológicos, isto é, uma titulação sérica de microaglutinação para *Leptospira interrogans* maior ou igual a 1/200 em uma ou mais amostras de sangue; b) confirmado: um caso clínico compatível que é confirmado utilizando-se qualquer um dos critérios laboratoriais descritos anteriormente (CDC, 1997).

4.3.3 Tipos de intervenções

Uso de qualquer tipo de antibiótico e/ou vacina para a prevenção, comparados ao placebo ou outro tipo de antibiótico e/ou vacina utilizado por um grupo controle. A análise dos dados foi realizada, quando possível, entre as seguintes comparações: a) todos os casos tratados com antibióticos versus os casos tratados com placebo; b) os diferentes tipos de tratamentos com antibióticos entre si; c) todos os casos tratados com vacinas versus os casos tratados com placebo; d) todos os casos tratados com vacinas versus os casos tratados com antibióticos; e) os diferentes tipos de tratamentos com vacinas entre si.

Uso de qualquer tipo de antibiótico para o tratamento comparado ao placebo ou outro tipo de antibiótico utilizado por um grupo controle. A análise dos dados foi realizada, quando possível, entre as seguintes comparações: a) todos os casos tratados com antibióticos versus os casos tratados com placebo; b) os diferentes tipos de tratamentos com antibióticos entre si.

4.4 Amostragem

4.4.1 Localização dos estudos

Dois revisores (Fábio Guidugli e Aldemar Araújo Castro) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que parecessem preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos para serem avaliados pelos revisores (ver figura 1).

4.4.1.1 Fontes de estudos

As fontes de estudos utilizadas (onde não havia restrições concernentes à data, idioma ou quaisquer outras) foram: EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCISEARCH, a base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane, o registro de ensaios controlados aleatórios do grupo hepatobiliar da Colaboração Cochrane, a lista de referências dos ensaios clínicos aleatórios encontrados e a comunicação pessoal com os autores. O registro de ensaios controlados aleatórios do grupo hepatobiliar da Colaboração Cochrane (GLUUD *et al.*, 1999) é o resultado de um esforço internacional na busca de ensaios clínicos aleatórios

(publicados, impressos ou em andamento), por meio de buscas manual e eletrônica e de cartas para companhias farmacêuticas.

4.4.1.2 Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatórios (Quadro 1) está dividida em duas partes: a primeira (da linha #1 à linha #33) corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatórios (DICKERSIN *et al.*, 1994; CASTRO *et al.*, 1997; CASTRO *et al.*, 1999) e a segunda parte (linha #34) corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada. A sintaxe foi adaptada para cada base de dados consultada.

Quadro 1 – Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas

Nº	Termos ou combinações utilizados
#1	Pt ensaio controlado aleatorio
#2	Pt ensaio clinico controlado
#3	Mh ensaios controlados aleatorios
#4	Mh distribuicao aleatoria
#5	Mh metodo duplo-cego
#6	Mh metodo simples-cego
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#9	#7 AND NOT #8
#10	Pt ensaio clinico
#11	Ex E05.318.760.535\$
#12	Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)
#13	Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$
#14	Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$
#15	#13 AND #14
#16	Mh placebos
#17	Tw placebo\$
#18	Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$
#19	Mh projetos de pesquisa
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#22	#20 AND NOT #21
#23	#22 AND NOT #9
#24	Ct estudo comparativo
#25	Ex E05.337\$
#26	Mh seguimentos
#27	Mh estudos prospectivos
#28	Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
#30	Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
#31	#29 AND NOT #30
#32	#31 AND NOT (#9 OR #23)
#33	#9 OR #23 OR #32
#34	Tw leptospir\$ OR Mh leptospirosis
#35	#33 AND #34

Legenda: Tw = Text words, Mh = Medical headings, Ct = Limits, Ex = Explode, Pt = Publication type.

4.4.2 Seleção dos ensaios clínicos aleatórios

Primeiro passo: verificou-se em cada estudo encontrado se apresentava os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções, utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 1).

Segundo passo: foi feita uma observação cuidadosa da descrição do processo de sigilo de alocação, determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias:

- Categoria A: significa que o processo de sigilo da alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado disponível em tempo integral à distância; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez o sigilo da alocação não esteja envolvida na sua utilização).
- Categoria B: significa que o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
- Categoria C: significa que o sigilo de alocação foi inadequada (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer sigilo de alocação em que esta não seja totalmente imprevisível).
- Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Depois de proceder a esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Os artigos classificados como A ou B foram incluídos. Os artigos classificados como C ou D foram excluídos, uma vez que estes estudos não são ensaios clínicos aleatórios. A partir desta coleção de ensaios clínicos aleatórios foram realizadas as coletas de dados.

4.5 Desfechos clínicos

4.5.1 Para a prevenção

- a) Caso confirmado (desfecho primário): foi definido como pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes achados clínicos: febre, cefaléia, mialgias, calafrios, sufusão hemorrágica conjuntival, meningite, *rash* cutâneo, icterícia ou insuficiência renal e aumento de quatro vezes ou mais na conversão sorológica no teste de microaglutinação para um ou mais sorotipos de *Leptospira interrogans*, ou/e uma cultura de qualquer material clínico positiva para *Leptospira interrogans* durante a exposição ou num período de três semanas após a exposição (CDC, 1997; TAKAFUJI *et al.*, 1984).
- b) Efeitos colaterais (desfecho secundário): definidos pelos autores dos ensaios clínicos incluídos como qualquer efeito adverso após o uso de antibióticos.
- c) Efeitos adversos locais: definidos pelos autores dos ensaios clínicos incluídos como mudanças teciduais no local da inoculação da vacina.
- d) Efeitos adversos sistêmicos: definidos pelos autores como qualquer efeito colateral após a inoculação da vacina.
- e) Ausência de soroconversão: definida pelos autores como ausência ou inalterabilidade dos níveis séricos de anticorpos anti-*Leptospira*, após a vacinação.
- f) Mortalidade geral: pacientes que morreram em consequência ou não da doença durante o seguimento de acordo com os autores dos ensaios clínicos.

4.5.2 Para o tratamento

- a) Mortalidade geral (desfecho primário): pacientes que morreram em consequência ou não da doença durante o seguimento de acordo com os autores dos ensaios clínicos.

- b) Tempo de internação hospitalar: definido como o período que se inicia com a admissão do paciente no serviço e termina com a sua alta hospitalar. Esta variável foi mensurada como uma variável contínua e/ou dicotomizada em mais ou em menos de sete dias.
- c) Tempo de melhora da febre: definido como o tempo para a temperatura corporal retornar ao normal, assim determinado pelos autores. Esta variável foi mensurada como uma variável contínua.
- d) Isolamento de *Leptospira interrogans* na urina após o tratamento: definida como isolamento da *Leptospira interrogans* em urina ou de uroculturas positivas no meio semi-sólido de EMCJH (meio semi-sólido de Ellinghausen and McCullough modificado por Johnson e Harris) (FARRAR, 1990). Esta variável foi mensurada como variável dicotômica.
- e) Incidência de complicações: renais (avaliada pela creatinina plasmática maior que 2,0 mg%), cardíacas (presença de arritmia cardíaca, alterações no segmento ST e na onda T, pericardite aguda ou insuficiência cardíaca, ambas avaliadas por eletrocardiogramas e ecocardiogramas seriais), hepáticas (definida com um aumento médio de três vezes dos níveis das transaminases e uma elevação menor do que três vezes dos níveis de fosfatase alcalina), pancreáticas (definida pelo aumento da amilase sérica, dor abdominal e ultra-sonografia abdominal), meningite (definida pelo estudo do líquido cérebro-espinal) e uveíte (definida por dor ocular e fotofobia) observada no decorrer do seguimento (EDWARDS *et al.*, 1990).
- f) Efeitos colaterais: definidos pelos autores de cada ensaio clínico aleatório incluído como efeitos adversos após o uso de antibióticos.

4.5.3 Dados complementares

As avaliações dos revisores não foram mascaradas quanto aos autores ou aos resultados dos estudos. Os dados foram extraídos independentemente pelos dois revisores anteriormente citados e cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

Utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 2), os seguintes dados dos estudos foram coletados:

- **Métodos:** pergunta da pesquisa; processo da geração de seqüência de tratamento; processo de sigilo da alocação; duração do período de seguimento pós-intervenção; avaliação cega dos desfechos primários; avaliação basal dos desfechos primários; medida dos desfechos clínicos primários; proteção contra contaminação; local do estudo; unidade de aleatorização; cálculo do poder estatístico; representatividade da amostra; avaliação pela escala de qualidade de Jadad (JADAD *et al.*, 1996).
- **Participantes:** critérios de inclusão; critérios de exclusão; idade; gênero; gravidade da doença; tipo de doença.
- **Intervenções:** Antibióticos para prevenção ou tratamento da leptospirose; vacinas para prevenção da leptospirose, assim como suas respectivas doses, posologias, vias de administração e duração da administração.
- **Desfechos:** quais são, definição dos desfechos primários de cada estudo e das diferenças entre eles.
- **Notas:** fontes de fomento; aprovação ética; conflito de interesses dos autores.

Utilizando um formulário padronizado (Anexo 3), os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo o princípio da intenção-de-tratamento: para cada desfecho dicotômico o número de eventos pelo número do total de participantes em cada grupo; para os desfechos contínuos, foram calculados média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo. Os dados de estudos publicados duas ou mais vezes foram extraídos apenas daquele que estava mais completo.

Utilizando um formulário padronizado (Anexo 4), a qualidade de cada estudo incluído nesta revisão

sistemática foi avaliada pelas respostas (sim, não, indeterminado, não utilizado para esta revisão) para cada uma das seguintes questões: Viés de condução (1. Os participantes estavam a par do que estavam recebendo? 2. As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?) Viés de detecção (3. As pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?) Viés de seguimento (4. As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos? 5. Houve análise por intenção-de-tratamento?). Os autores de cada estudo foram contatados para esclarecimento se a resposta para qualquer uma destas perguntas foi "indeterminado". Cada revisor classificou seu estudo em: A – baixo risco de viés, quando houve "sim" como resposta para todas as questões; B – moderado risco de viés, quando houve "não" como resposta para uma das questões; C – alto risco de viés, quando houve "não" como resposta para duas ou mais questões (CLARKE *et al.*, 1999).

Uma outra escala de qualidade (JADAD *et al.*, 1996) também foi aplicada pelos mesmos revisores. Esta escala avalia três fatores que influenciam a validade interna de um estudo, incluindo três itens: a) O estudo foi descrito como aleatório? B) O estudo foi descrito como duplo-cego? C) Foram descritas perdas de seguimento e retiradas de pacientes do estudo? Cada item recebe um ponto se a resposta for "sim". Além disso, mais um ponto pode ser somado ou subtraído, de acordo com a descrição adequada do procedimento de aleatorização, ou de mascaramento.

A validade externa foi definida pelas características dos participantes, das intervenções, dos desfechos estudados e dos métodos.

4.6 Método estatístico

4.6.1 Cálculo do tamanho da amostra

Será utilizado uma amostra por conveniência. Todos os estudos identificados serão avaliados para inclusão ou não na revisão sistemática.

4.6.2 Análise estatística

4.6.2.1 Metanálise

A análise estatística foi realizada utilizando o módulo *Metaview* do programa de computador *Review Manager* (RevMan, 2000) produzido pela Colaboração Cochrane. Para as variáveis dicotômicas, foi utilizado o método da diferença de risco absoluto com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito randômico) (DEEKS, 1999). Quando houve diferença estatística, o número necessário para produzir ou prevenir um desfecho foi calculado, utilizando-se o inverso da diferença de risco absoluta, sendo chamado como número necessário para tratamento (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH), respectivamente. Adicionalmente, o intervalo de confiança de 95% destas medidas também foi calculado.

Para as variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico) com intervalo de confiança de 95% correspondente. Quando necessário, os dados originais foram transformados para bases logarítmicas para sua melhor distribuição ou em escalas que apresentam propriedades similares, estas escalas entraram na metanálise. Quando necessário, as variáveis contínuas foram subdivididas para análise dicotomizada.

4.6.2.2 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade, foram propostas diferentes estratégias (pois algumas não puderam ser feitas):

- a) Mudando os critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos e pontos de corte metodológicos); a meta-análise de ensaios clínicos aleatórios foi realizada por duas comparações de ensaios clínicos: uma com todos os ensaios clínicos aleatórios e a outra apenas com

ensaios clínicos com sigilo da alocação adequada. Em cada comparação, os ensaios clínicos foram estratificados levando-se em conta o grupo experimental, de acordo com a homogeneidade clínica (validade externa);

- b) Incluindo ou excluindo estudos que apresentaram alguma ambigüidade nos seus critérios de inclusão;
- c) Excluindo estudos não-publicados;
- d) Excluindo estudos de baixa qualidade metodológica (estudos graduados na escala de Jadad de zero a três);
- e) Reavaliando os dados utilizando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados;
- f) Reavaliando os dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: Os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas;
- g) Reavaliando os dados utilizando métodos estatísticos diferentes;
- h) Heterogeneidade estatística: A existência de heterogeneidade estatística nos estudos foi planejada para ser avaliada pela inspeção de apresentação gráfica (gráfico de dispersão: colocando o peso do estudo ou tamanho da amostra [no eixo y], contra a razão de riscos [no eixo x]) (EGGER *et al.*, 1997) e por um teste de heterogeneidade (teste do qui-quadrado com N graus de liberdade, onde N é igual o número de estudo que contribuíram com os dados menos um).

4.7 Atualização e aprimoramento da revisão sistemática

As atualizações desta revisão sistemática serão realizadas anualmente. A versão atualizada poderá ser encontrada na *Cochrane Library*¹, na forma de três revisões distintas: a) *antibiotics for treating leptospirosis*; b) *antibiotics for preventing leptospirosis*, e c) *vaccines for leptospirosis*. Mesmo se não houver nenhum ensaio clínico aleatórios importante encontrado nessa atualização anual ou nenhuma correção maior for indicada, a data da última busca de ensaios clínicos aleatórios será colocada na seção de estratégia de busca desta revisão.

4.8 CRONOGRAMA E ETAPAS DA PESQUISA

	Etapas da Pesquisa							
	Elaboração do projeto	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados	Tabulação dos dados	Análise dos dados	Interpretação dos dados	Relatório final	Artigo Original
Mês/Ano								
03/2001	0X							

¹ The Cochrane Library [database on disk, internet, and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2000. Issue 3 e posteriores.

04/2001	0X							
05/2001	0							
06/2001		0						
07/2001		0						
08/2001		0						
09/2001			0					
10/2001			0					
11/2001			0					
12/2001			0					
01/2002			0					
02/2002			0					
03/2002			0					
04/2002				0				
05/2002				0				
06/2002					0			
07/2002					0			
08/2002					0			
09/2002					0			
10/2002						0		
11/2002						0		
12/2002						0		
01/2003							0	
02/2003							0	
03/2003							0	
04/2003								0
05/2003								0
06/2003								0
07/2003								0
08/2003								0
09/2003								0

O = Planejado

X = Realizado

5 RESUMO / ABSTRACT

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA LEPTOSPIROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS COM META-ANÁLISES

Fábio GUIDUGLI

Unidade de Ensaio Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Rua Pedro de Toledo 598, São Paulo - SP. CEP: 04039-001. Fone: (+11)5575-2970. Fax: (+11)5579-0469. E-mail: fabio_guidugli@uol.com.br

Contexto. A leptospirose é uma doença parasitária transmitida por animais (zoonose). A leptospirose grave pode resultar em hospitalização ou mesmo morte em cinco por cento dos casos, se não for tratada. Na prática clínica, penicilina cristalina para tratamento e doxiciclina para prevenção são largamente utilizadas, mas suas efetividade e segurança não estão ainda provadas.

Objetivo. Avaliar a eficácia e a segurança das vacinas e dos antibióticos para a prevenção e dos antibióticos para o tratamento da leptospirose.

Tipo de estudo. Revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálises.

Local. Unidade de Ensaio Clínicos e Metanálises da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

Estratégia de busca. As fontes de estudos utilizadas (onde não houve limitações quanto ao idioma, data, ou outras restrições) foram: EMBASE, LILACS, MEDLINE, the SCISEARCH, o Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane, o Registro de Ensaio Controlados do Grupo Hepato-biliar da Colaboração Cochrane, listas de referência e comunicação pessoal.

Critérios para seleção dos estudos. ESTUDOS todos os ensaios clínicos aleatórios e duplo-cegos nos quais antibióticos e/ou vacinas foram utilizados como prevenção da leptospirose ou nos quais antibióticos foram utilizados como tratamento da leptospirose. PARTICIPANTES pacientes com sinais e sintomas de leptospirose com confirmação laboratorial (para tratamento) e participantes potencialmente expostos à leptospirose, como pessoas que vivem em áreas endêmicas durante as estações chuvosas, profissionais de saúde, ou outros profissionais que trabalham com alto risco de infecção (para prevenção). INTERVENÇÕES qualquer regime terapêutico com vacinas e/ou antibióticos comparados com um grupo controle (placebo, outros antibióticos ou outras vacinas)

Variáveis estudadas. Para tratamento com antibióticos: mortalidade (desfecho primário), tempo de internação hospitalar, tempo para melhora da febre, isolamento de *leptospiras* na urina após o tratamento, incidência de complicações e efeitos colaterais. Para prevenção com vacinas: caso confirmado (desfecho primário), efeitos adversos sistêmicos, efeitos adversos locais, e ausência de soroconversão. Para prevenção com antibióticos: caso confirmado (desfecho primário) e efeitos colaterais.

DESCRITORES. Leptospirose. Vacinas. Antibióticos. Metanálise.

6 REFERÊNCIAS

- BAO XH. [The effect of leptospiral outer envelope vaccine. IV. A study among a small population]. *Chung Hua Liu Hsing Hsueh Tsa Chih* 1984 Aug;5(4):212-5. [Chinês].
- BROOM JC, NORRIS TSTM. Failure of prophylactic oral penicillin to inhibit a human laboratory case of leptospirosis. *Lancet* 1957 April 6:721-2.
- BULMER E. Weil's disease in Normandy: its treatment with penicillin. *Br Med J* 1945 Jan 27:113-4.
- BUNNAG D, JAROONVESAMA N, HARINASUTA T. A clinical study of leptospirosis: a comparison of jaundiced and non-jaundiced cases. *J Med Assoc Thailand* 1965;48:231-45.
- CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *São Paulo Med J / Rev Paul Med* 1997;115(3):1423-6.
- CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for LILACS (Update). *São Paulo Med J / Rev Paul Med* 1999;117(1):47-9.
- [CDC] UNITED STATES OF AMERICA. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Leptospirosis: case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997;46(RR-10):49.
- [CDC] UNITED STATES OF AMERICA. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Disease Information: Leptospirosis. Disponível em: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_t.htm. Última atualização: 31 de março de 2000.
- CHALMERS I, DICKERSIN K, CHALMERS TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *Br Med J* 1992;305:786-8.
- CHEN T. [Development and present status of a leptospiral vaccine and the technology of vaccine production in China]. *Nippon Saikingaku Zasshi* 1985 Jul;40(4):755-62. [Japonês].
- CLARKE M, OXMAN AD, EDITORS. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
- CLASE G, JUANA E, PAULINO B, ROSA M, PÉREZ M, JOSÉ A, SÁNCHEZ P, ANGELA B, SAINTCLAIR C, JUAN A, ALCÁNTARA LM. Sintomatología y epidemiología de la leptospirosis en pacientes hospitalizados. *Rev Med Domin* 1994;55(2):99-101.
- [DATASUS] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). Sistema de Informação Hospitalar, 1998. Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br>
- DEEKS J. Statistical methods programmed in Meta View Version 4. Cochrane Collaboration, December 1999. Disponível em: URL: <http://som.flinders.edu.au/fusa/cochrane/software/statisticalmethods.pdf>
- DICKERSIN K, SCHERER R, LEFEBVRE C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *Br Med J* 1994;309(6964):1286-91.
- DOHERTY RL. A clinical study of leptospirosis in North Queensland. *Aust Ann Med* 1955;4:53-63.
- EDWARDS CN, NICHOLSON GD, HASSEL TA, EVERARD CO, CALLENDER J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J* 1990;39(1):27-34.
- EDWARDS CN, NICHOLSON GD, HASSEL TA, EVERARD COR, CALLENDER J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39(4):388-90.
- EDWARDS GA, DOMM BM. Human leptospirosis. *Medicine* 1960;39:117-56.
- EGGER M, SMITH GD, SCHNEIDER M, MINDER C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997;315:629-34.
- FAIRBURN AC, SEMPLE SJG. Chloramphenicol and penicillin in the treatment of leptospirosis among British troops in Malaya. *Lancet* 1956;1:13-6.

- FARRAR WE. *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennet JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone;1990:1813-6.
- FEIGIN RD, ANDERSON DC. Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975;5(4):413-67.
- GILKS CF, LAMBERT HP, BROUGHTON ES, BAKER CC. Failure of penicillin prophylaxis in laboratory acquired leptospirosis. *Postgrad Med J* 1988;64(749):236-8.
- GLUUD C, JØRGENSEN T, KORETZ DL, MORABITO A, PAGLIARO L, POYNARD T, SUTTON R, editors. Hepato-Biliary Group's Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1999. Issue 1.
- GONÇALVES AJR, CUNHA RQ, SEABRA JJ, PASSONI LFC, TAKAHASHI C, SOUZA DS, CASTRO AMM, MATOS A. Leptospire: reflexões sobre o espectro grave. *Arq Bras Med* 1989;63(6):453-9.
- GONSALEZ CR, CASSEB J, MONTEIRO FGV, PAULA-NETO JB, FERNANDEZ RB, SILVA MV, CAMARGO ED, MAIRINQUE JMP, TAVARES LC. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40(1):59-61.
- GUIDUGLI F, CASTRO AA, ATALLAH AN. Systematic review on leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42(1):47-9.
- GUYATT GH, COOK DJ, SACKETT DL, ECKMAN M, PAUKER S. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 1998;114(5 suppl):441S-4S.
- HALL HE, HIGHTOWER JA, RIVERA RD, BYRNE RJ, SMADEL JE, WOODWARD TE. Evaluation of antibiotic therapy in human leptospirosis. *Ann Intern Med* 1951;35:981-98.
- HAYNES B, HAINES A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *Br Med J* 1998;317(7153):273-6.
- IAGOVKIN EA, KOSTINA NI, VACHAEV BF, ROMANTSOVA TP, KONDRATENKO VF, BUNIN IE, GOL'DENSHTEIN ZA, ANAN'INA IUV. [The improvement of immunobiological preparations against leptospirosis. An experimental study of a new concentrated purified vacuine against icterohemorrhagic leptospirosis for human immunization]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1990 Feb;(2):47-51. [Russo].
- IDO Y. The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent in Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J Exp Med* 1917;26,341-53.
- INADA R, IDO Y, HOKI R, KANEKO R, ITO H. The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (*Spirochaetosis icterohaemorrhagica*). *J Exp Med* 1916;23,377-402.
- JADAD AR, MOORE A, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS JM, GAVAGHAN DJ, MCQUAY HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- KASPUSNIK-UNER JE, SANDE ME, CHAMBERS HF. Antimicrobial Agents (continuação). Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw-Hill: Goodman & Gilman's; 1995:1123-54.
- KOCEN RS. Leptospirosis: a comparison of symptomatic and penicillin therapy. *Br Med J* 1962;1:1181-3.
- KRICK WK. Prophylaxis against leptospirosis with doxycycline. *N Engl J Med* 1984;311(1):54.
- LOMAR AV, VERONESI R, BRITO T, DIAMENT D. Leptospiroses. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia. Nona edição. São Paulo: Atheneu; 1996:987-1003.
- MACKAY-DICK J, ROBINSON JF. Penicillin in the treatment of 84 cases of leptospirosis in Malaya. *J R Army Med Corps* 1957;103:186-197.
- MANDELL GL, PETRI WA JR. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. New York: McGraw-Hill: Goodman & Gilman's; 1995:1073-1102.

- MASCARENHAS LFC, SILVA JUNIOR LFRF, GONÇALVES AJR, MORINIGO FC, MENEZES OA. Leptospirose na gestação. *J Bras Med* 1986;51(2):29-30.
- MCCLAIN JBL, BALLOU WR, HARRISON SM, STEINWEG DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984;100(5):696-8.
- MEDINA JFR, CONCHA F, RETO V, PICHILINGUE O, HIGUCHI E. Leptospirosis en pediatria: a proposito de dos casos y revision de la literatura. *Diagnostico* 1990;26(3-4):62-4.
- MELO PTA. Leptospirose: nova proposta terapêutica. *Arq Bras Med* 1987;61(6):375-8.
- MOHER D, COOK DJ, EASTWOOD S, OLKIN I, RENNIE D, STROUP DF FOR THE QUOROM GROUP. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354(9193):1896-1900.
- MOHER D, PHAM B, JONES A, COOK DJ, JADAD AR, MOHER M, TUGWELL P, KLASSEN TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-613.
- MU GY, LU Y, ZHANG HL, CAO ZL, DAI BM, WANG XX, CHENG SQ. [A study on the therapy of leptospirosis with gentamycin]. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1987;18(1):82-5. [Chinês].
- MULROW CD. Rationale for systematic reviews. *Br Med J* 1994;309(6954):597-99.
- MÜNNICH D, LAKATOS M. Treatment of human leptospira infections with semicillin (ampicillin) or with amoxil (amoxycillin). *Chemotherapy* 1976;22(6):372-380.
- MÜNNICH D, LAKATOS M. Treatment of leptospirosis with semicillin. *Ther Hung* 1972;20(4):152-55.
- [NHS] NATIONAL HEALTH SERVICE, CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. University of York. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD Guidelines for Those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report, Number 4, January 1996. Disponível em: URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>
- [OMS] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID - 10: CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE. 6ª edição. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1998:124.
- RUSSEL RW. Treatment of leptospirosis with oxytetracycline. *Lancet* 1958;2:1143-5.
- SHISHKINA ZS, BARYSHEV PM, CHERNUKHA YG, KOKOVIN IL. Formation of antibodies and immunoglobulins of various classes in persons vaccinated with warn antileptospirosis polyvalent vaccine. *Zentralbl Bakteriol* 1976 Nov;236(2-3):344-53.
- SÁNCHEZ RM, FUENTES AMO, SIERRA AP, GIL AB, GONZÁLEZ MD, SUÁREZ MB, CAPOTE RM, PÉREZ AR, GONZÁLEZ GS, CHÁVEZ AUL. Reactogenicidad e inmunogenicidad de la primera vacuna cubana contra la leptospirosis humana. *Rev Cub Med Trop* 1998;50(2):159-66.
- TAKAFUJI ET, KIRKPATRICK JW, MILLER RN, KARWACKI JJ, KELLEY PW, GRAY MR, MC NEILL KM, TIMBOE HL, KANE RE, SANCHEZ JL. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984;310(8):497-500.
- TIRIBA AC, SCHMAL MR, WEY SB, IRINO K, SCHLODTMANN AG. Concurrent icterohaemorrhagic leptospirosis and septicemic salmonellosis acquired during urban disaster. *Rev Hosp São Paulo Esc Paul Med* 1989;1(4):200-2.
- TORTEN M, SHENBERG E, GERICHTER CB, NEUMAN P, KLINGBERG MA. A new leptospiral vaccine for use in man. II. Clinical and serologic evaluation of a field trial with volunteers. *J Infect Dis* 1973;128(5):647-51.
- WATT G, PADRE LP, TUAZON ML, CALUBAQUIB C, SANTIAGO E, RANOA CP, LAUGHLIN LW. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988;1(8583):433-5.
- WEIL A. Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus ind Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit [A strange acute infection with splenomegaly, icterus and nephritis]. *Disch Arch klin Med* 1886;39,209-32. [Alemão]

7 FONTES CONSULTADAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Índice de publicações: NBR-124. Rio de Janeiro: ABNT; 1971.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Referências bibliográficas: NBR-6023. Rio de Janeiro: ABNT; 1989.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Resumos: NBR-6028. Rio de Janeiro: ABNT; 1980.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Sumário: NBR-6027. Rio de Janeiro: ABNT; 1980.
- DAY RD. How to write and publish a scientific paper. 4th edition. Phoenix: Onyx Press; 1994.
- FERREIRA ABH. Novo dicionário da língua portuguesa. 2ª edição. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1986.
- GOLDENBERG S. Orientação normativa para elaboração de tese. Acta Cir Bras 1993;8(1):1-24.
- GOLDENBERG S. Referências bibliográficas: manual adotado pelo Curso de Pós-graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Brasiliara; 1990.
- HUTH EJ. How to write and publish papers in the medical sciences. Philadelphia: ISI Press; 1982.
- HAYNES RB, MULROW CD, HUTH EJ, ALTMAN DG, GARDNER MJ. More informative abstracts revised. Ann Intern Med 1990;113(1):69-76.
- HERANI MLG. Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo: Bireme; 1990.
- INTERNATIONAL ANATOMICAL NOMENCLATURE COMMITTEE. Nomina Anatomica. 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
- INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126(1):36-47.
- INTERNATIONAL SERIALS DATA SYSTEMS, INTERNATIONAL ORGANIZATION STANDARZATION. Liste d'abréviations de mots des titres de publications em série: conforme à ISO 4-1994 / List of serial title word abbreviations: in accordance with ISO 4-1984. Paris ISDS/ISSO, 1985.
- LOCCHI, R. Normas gerais para investigação e a publicação científica em medicina: quadro sinóptico de preleções. Rev Hosp N Senhora Aparecida (São Paulo) 1950;III(2):106-111.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALÚD. Las unidades SI para las profesiones de la salud. Genebra: OMS; 1980.
- RAMÓN Y CAJAL S. Regras e conselhos sobre a investigação científica. 3ª edição. São Paulo: TA Queiroz, Ed. Univ. S. Paulo; 1979.
- SOLOMON DV. Como fazer uma monografia. 3ª edição. São Paulo: Martins Fontes; 1994.
- STYLE MANUAL COMMITTEE, COUNCIL OF BIOLOGICAL EDITORS. Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- VIEIRA RM. A composição de um trabalho científico: monografia e tese. São Paulo: CAPE-EPM; 1990.
- WEBSTER'S ENCYCLOPEDIA UNABRIDGED DICTIONARY OF ENGLISH LANGUAGE. New York: Random House; 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO editorial stile manual. Geneve: WHO; 1993.

ANEXOS

Anexo 1 - Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Tipos de estudos

- O tratamento foi alocado aleatoriamente?

	Sim
	Não
	Indeterminado

Tipos de participantes

- Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

	Sim
	Não
	Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

Tipos de intervenções

- A intervenção é claramente definida?

	Sim
	Não
	Indeterminado

- Quais são os grupos de comparações?

Grupo Experimental	Grupo Controle

Geração do sigilo da alocação

Categoria	Geração do sigilo da alocação
	Categoria A: significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado <i>on-line</i> ; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização.
	Categoria B: significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
	Categoria C: significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita).
	Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Anexo 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo ID: _____

Data: ___ / ___ / ___

Título resumido: _____

Referência(s): _____

Geração do sigilo da alocação: A: Adequado B: Indeterminado C: Inadequado D: Não utilizado

Títulos do RevMan	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo da geração da seqüência de tratamento: Processo de sigilo da alocação: Duração do período de seguimento pós-intervenção: Avaliação cega dos desfechos clínicos primários: Medida dos desfechos clínicos primários: Proteção contra contaminação: Local do estudo: Unidade de aleatorização: Cálculo do poder estatístico: Representatividade da amostra: Avaliação pela escala de Jadad:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Número de participantes aleatórios: Idade: Sexo: Gravidade da doença: Tipo de doença:
Intervenções	Tratamento: Antibiótico: Vacina: Via de administração: Dose: Posologia: Controle: Antibiótico: Vacina: Placebo: Via de administração: Dose: Posologia: Duração:
Desfechos	Quais são : Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesses dos autores:

Anexo 3 - Formulário de coleta de dados das variáveis estudadas

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: _____

Data: ___ / ___ / ___

Título resumido: _____

Referência(s): _____

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental		Grupo controle	
		Observados	Total	Observados	Total

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Tempo (dias)	Grupo experimental			Grupo controle		
		N	Média	DP	N	Média	DP

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

Anexo 4 - Formulário para avaliação da qualidade dos estudos.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____

Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

A qualidade do estudo foi avaliada pela observação de uma série de componentes de qualidade. Nós sugerimos a utilização o seguinte protocolo:

- (i) Responder as seguintes questões para cada estudo incluído para a revisão.
- (ii) Se você tiver um co-revisor, faça sua avaliação independentemente, comparando seus achados e chegando a um consenso sobre a qualidade de cada estudo. Relate os resultados de sua avaliação independente na revisão.
- (iii) Contate os autores dos estudos para esclarecimentos se alguma questão for respondida como "Indeterminado(a)".

Viés de performance

- Os participantes estavam a par do que estavam recebendo?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

- As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Viés de detecção

- As pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Viés de seguimento

- As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

- Houve análise de "intenção-de-tratamento"?
 - Sim
 - Não
 - Indeterminado
 - Não utilizado para esta revisão

Os seguintes passos estão atualmente sob discussão e não estão embasados em evidências:

- (i) Classifique os estudo de acordo com a seguinte graduação:
 - A: *Baixo risco de viés* - Sim como resposta para todas as questões
 - B: *Moderado risco de viés* - Não como resposta para para uma das questões
 - C: *Alto risco de viés* - Não como resposta para duas ou mais questões

- (ii) Considerar a realização de uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito ao se incluir ou excluir qualquer estudos classificados como 'B: Moderado risco de viés' ou 'C: Alto risco de viés' numa estimativa de efeitos.

Versão prévia publicada:
Nenhuma.

Data da última modificação:
05 de maio de 2001.

Como citar este capítulo:
Castro AA, Guidugli F. Projeto de pesquisa de uma revisão sistemática. in: Castro AA, editor. Planejamento da pesquisa. São Paulo: AAC; 2001. Disponível em URL: <http://www.evidencias.com/lv4.htm>

Conflito de interesse:
Nenhum declarado.

Fonte de fomento:
Nenhuma declarada.

Sobre os autores:

FOTO

Fábio Guidugli
Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-graduação Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.



Aldemar Araujo Castro
Aluno do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Vascular, Cardíaca, Torácica e Anestesiologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência:

Aldemar Araujo Castro
Rua Pedro de Toledo 598
Vila Clementino - São Paulo
04039-001, SP – Brasil
Fone/Fax: +11 5575 2970
Correio eletrônico: aldemar@evidencias.com
URL: <http://www.evidencias.com/aldemar>

(9035 palavras)

D:\My Documents\ald_virtual\metodologia.org\seunome_titulodocapitulo.rtf

8 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Considerando o disposto nas resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM nº 1.595/00 de 18/05/2000) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA nº 120/2000 de 30/11/2000), **DECLARO** que:

1. Nos últimos doze meses recebi apoio financeiro da indústria farmacêutica, ou de laboratórios clínicos, ou de outras empresas na forma de diária, passagem ou apoio didático para participação em evento médico.
() Não () Sim, qual?: _____
2. Nos últimos doze meses recebi valores em dinheiro, ou em outras formas de apoio da indústria farmacêutica, ou de laboratórios, ou de outras empresas pela apresentação de conferências técnico-científicas.
() Não () Sim, qual?: _____
3. Sou funcionário, ou proprietário, ou sócio ou cotista, ou possuo ações de empresas médicas, farmacêuticas ou de equipamentos médicos.
() Não () Sim, qual?: _____
4. Sou funcionário público ou de entidade não-governamental.
() Não () Sim, qual?: _____
5. Realizo pesquisa financiada por empresa farmacêutica e/ou de equipamentos médicos.
() Não () Sim, qual?: _____
6. Recebo bolsa de produtividade do Conselho Nacional de Pesquisa.
() Não () Sim.
7. Recebo bolsa de mestrado, doutorado, pós-doutorado ou bolsa de pesquisa.
() Não () Sim, qual?: _____ (de __/__/__ a __/__/__).
8. Sou consultor permanente da Organização Mundial da Saúde, Organização Panamericana da Saúde, Ministério da Saúde, Secretaria Estadual ou Municipal de Saúde recebendo "jetons" por participação em reuniões.
() Não () Sim.
9. Sou membro da diretoria de organização não-governamental destinada a defesa de interesses de pacientes, grupos de pacientes ou profissionais de saúde.
() Não () Sim, qual?: _____
10. Existe alguma outras situação não apresentada acima que poderia ser entendida como conflito de interesse
() Não () Sim, qual?: _____

Considerando que respondi **SIM** a alguns dos itens de 1 a 9, **AUTORIZO** os editores a divulgar essas informações nas comunicações impressas.

Data: ___/___/___ Nome: _____

Assinatura: _____

9 TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS E AUTORIA

Sr. Editor:

1. Os autores abaixo assinados transferem os direitos autorais, de forma **NÃO EXCLUSIVA**, do manuscrito "**Título do manuscrito**" para a *akljfalkfjalkfjalkdfja* com o objetivo de ser publicado no livro a *iufazifuhaifuhaiofuh* (ISBN em processo), versão impressa e eletrônica.
2. Os autores certificam que participaram com grau suficiente na concepção e realização do manuscrito, e escreveram o manuscrito pelo qual tem responsabilidade pública. Que o manuscrito contém fatos reais, sendo revisado a versão final encaminhada para publicação. E finalmente, atestam que produziram as informações em que o manuscrito é baseado, sendo ele o elemento principal que os editores ou seus designados, deverão avaliar.
3. Os autores abaixo assinado declaram que não tem qualquer conflito de interesse com o tema abordado no artigo nem com os produtos citados.

Atenciosamente,

Lista de autores	Data	Assinatura