

Giulliano Peixoto Gonçalves¹,
Fabiano Timbó Barbosa², Luciano
Timbó Barbosa³, José Lira Duarte⁴

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos aleatórios em terapia intensiva

Quality assessment of randomized clinical trial in intensive care

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; Membro da Liga de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva de Alagoas – Maceió (AL), Brasil.
2. Médico da Clínica Santa Juliana - Maceió (AL), Brasil; Tutor da Liga de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva do Estado de Alagoas - Maceió (AL), Brasil.
3. Médico do Hospital da Agroindústria do Açúcar e do Alcool do Estado de Alagoas - Maceió (AL), Brasil.
4. Médico da Unidade de Emergência Doutor Armando Lages - Maceió (AL), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O ensaio clínico aleatório é um estudo prospectivo que compara o efeito e o valor das intervenções em seres humanos, utilizando um ou mais grupos contra o grupo controle. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade dos ensaios clínicos aleatórios publicados em terapia intensiva no Brasil.

Métodos: Todos os ensaios clínicos aleatórios encontrados através da busca manual na Revista Brasileira de Terapia Intensiva de janeiro de 2001 a março de 2008 foram analisados para avaliar sua descrição através da escala de qualidade. Foi utilizada uma estatística descritiva e intervalo de confiança de 95% para a variável primária. A variável primária

foi a qualidade dos ensaios clínicos aleatórios.

Resultados: Foram encontrados 185 artigos originais, sendo 14 de ensaios clínicos aleatórios. Apenas um artigo original analisado (7,1%) mostrou-se de boa qualidade. Não houve significância estatística entre os dados coletados e os dados mostrados na hipótese desta pesquisa.

Conclusão: Pode-se concluir que na amostra de artigos avaliada 7% dos ensaios clínicos aleatórios em terapia intensiva publicados em uma revista no Brasil são de boa qualidade metodológica.

Descritores: Avaliação em saúde; Ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto; Publicações; Unidade de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

O ensaio clínico randomizado é um tipo de estudo prospectivo que compara o efeito e o valor de intervenções em seres humanos, envolvendo um ou mais grupos de intervenção e pelo menos um grupo controle, com alocação aleatória dos participantes e utilização de medidas de controle.^(1,2) A intervenção em teste é, na maioria das vezes, comparada com o procedimento mais utilizado e mais adequado até então, caso este não exista, o grupo experimental é comparado com um grupo placebo.⁽¹⁾ São considerados como os estudos que servem de base para o avanço da ciência, pois, o ensaio clínico aleatório é o tipo de estudo com menor possibilidade de ocorrência de vieses durante a investigação do fenômeno de interesse.⁽³⁾

A avaliação da qualidade metodológica permite ao leitor analisar a execução de uma pesquisa e verificar a aplicabilidade dos achados desta pesquisa na sua prática clínica diária. Alguns autores já publicaram seus resultados em relação a análise da qualidade metodológica em outras áreas dentro e fora da medicina, com resultados variáveis, pois, a quantidade de artigos com boa qualidade metodológica não foi elevada.⁽⁴⁻⁷⁾

O objetivo dessa pesquisa foi avaliar a qualidade dos artigos originais dos ensaios clínicos aleatórios publicados na área de terapia intensiva no Brasil.

Recebido de Liga de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva de Alagoas - Maceió (AL), Brasil.

Submetido em 28 de Julho de 2008

Aceito em 10 de Fevereiro de 2009

Autor para correspondência:

Fabiano Timbó Barbosa

Rua Comendador Palmeira, 113 – Farol
CEP: 57051-150 – Maceió (AL), Brasil.

E-mail: fabianotimbo@yahoo.com.br

MÉTODOS

Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (protocolo 861). O termo de consentimento esclarecido não se aplica a este tipo de pesquisa. Os gastos inerentes a esta pesquisa foram de responsabilidade dos próprios autores. A hipótese testada nessa pesquisa foi que 5% dos artigos originais de ensaios clínicos aleatórios publicados em terapia intensiva no Brasil eram de boa qualidade metodológica.

Tratou-se de um estudo descritivo para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos aleatórios. O critério de inclusão foi: artigo original de ensaio clínico aleatório publicado em terapia intensiva no Brasil. Os critérios de exclusão foram: artigos referentes a pesquisas com animais, artigos com descrição incompleta e artigos originais envolvendo a faixa etária pediátrica.

A variável primária analisada nesta pesquisa foi: à qualidade dos ensaios clínicos aleatórios, sendo esta definida como a probabilidade de um ensaio clínico planejado gerar resultados sem tendenciosidades.⁽⁸⁾ As variáveis secundárias foram: encaminhamento da pesquisa para um Comitê de Ética em Pesquisa, utilização do termo de consentimento livre e esclarecido, descrição da fonte de fomento, realização do cálculo do tamanho da amostra, local de origem, teste estatístico utilizado e classificação do tipo de estudo.

Foram analisados os artigos originais da Revista Brasileira de Terapia Intensiva, publicados entre janeiro de 2001 e março de 2008, através da busca manual e observando-se as palavras randômico, randomizado, aleatório, duplo-cego, placebo ou quaisquer outras palavras que sugerissem que o artigo se tratava de um ensaio clínico aleatório. Inicialmente foram observados os títulos, resumos e os descritores para separar os ensaios clínicos aleatórios.

Os ensaios clínicos aleatórios foram separados, lidos na íntegra e submetidos à avaliação da qualidade por meio da escala de qualidade que pode ser vista no quadro 1.

Os critérios para a avaliação pela escala de qualidade, e que foram utilizados nesta pesquisa, foram:⁽⁸⁾ randomização, mascaramento duplo-cego e o conjunto das perdas e exclusões. Estes itens podem ser descritos da seguinte forma:

a) Para a randomização: o método de geração da sequência aleatória foi considerado apropriado quando permitiu a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e quando o investigador não pudesse prever qual seria o próximo tratamento.

b) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo foi considerado duplo-cego quando o termo duplo-cego foi usado. O método foi considerado apropriado quando nem o paciente e nem o responsável pela coleta de dados tiveram como identificar o tipo de tratamento dispensado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.

c) Para as perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo, mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise e que foram descritos pelos autores dos artigos originais. O número e as razões para as perdas em cada grupo têm que ser declarados. Quando não houver perdas, isto também deve ser declarado no artigo. Quando não houve descrição de perdas foi atribuído zero a este item.

Um máximo de cinco pontos poderia ser obtido por meio desta escala, sendo: um ponto para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento. Quando o termo duplo-cego não foi mencionado, mas houve descrição do mascaramento do paciente e do pesquisador das variáveis, houve pontuação nesse item na escala de qualidade. Um estudo foi consi-

Quadro 1 – Itens da escala de qualidade

*Escala de qualidade	
1.a	O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como “randômico”, “aleatório”, “randomização”)?
1.b	O método foi adequado?
2.a	O estudo foi descrito como duplo-cego?
2.b	O método foi adequado?
3.	Houve descrição das perdas e exclusões?

Fonte: Traduzido: Greenfield ML, Rosenberg AL, O'Reilly M, Shanks AM, Sliwinski MJ, Nauss MD. The quality of randomized controlled trials in major anesthesiology journals. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1759-64.⁽⁴⁾

*Pontuação: cada item (1, 2 e 3) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não. Um ponto adicional é atribuído se, no item 1, o método de geração da sequência aleatória foi descrito e foi adequado, e no item 2, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado. Um ponto é deduzido se, na questão 1, o método de geração da sequência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada, e na questão 2, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

derado de má qualidade quando recebeu dois pontos ou menos na escala de qualidade.⁽⁸⁾

Os artigos originais de ensaios clínicos aleatórios foram analisados e classificados quanto ao sigilo da alocação da seguinte forma:⁽²⁾

A – Sigilo da alocação adequadamente realizado e descrito;

B – O estudo foi descrito como aleatório, mas não há descrição da forma da randomização nem do sigilo da alocação;

C – O estudo foi descrito como aleatório, mas o método realizado na pesquisa foi inadequado, como: o uso do número de prontuários, a data de nascimento, alternância dos dias da semana ou qualquer outra forma que não tenha sido considerada transparente aos autores desta pesquisa;

D – Estudo não era um ensaio clínico aleatório.

Os artigos que não se trataram de um ensaio clínico aleatório foram analisados para confirmar sua exclusão da avaliação da qualidade e em busca das variáveis secundárias. As variáveis secundárias também foram analisadas nos artigos originais de ensaios clínicos aleatórios.

Foi utilizada uma estatística descritiva além do cálculo do intervalo de 95% confiança (IC 95%) para os resultados da análise da qualidade metodológica. Os dados da pesquisa foram comparados com os dados da hipótese através do qui-quadrado considerando um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram encontrados e analisados 185 artigos originais em terapia intensiva publicados no Brasil. Dentre estes 185 artigos originais, 15 foram classificados inicialmente como sendo ensaios clínicos aleatórios.⁽⁹⁻²³⁾ Estes 15 artigos originais foram analisados quanto ao sigilo da alocação, sendo seis artigos^(17,19-23) (40%) classificados como A, outros seis artigos^(10,13-16,18) (40%) classificados como B, dois^(11,12) artigos (13,3%) como C e um artigo⁽⁹⁾ (6,7%) não se tratava de um ensaio clínico aleatório, sendo classificado como D.

A análise da qualidade só pode ser realizada em 14 artigos originais de ensaios clínicos aleatórios uma vez que um artigo⁽⁹⁾ foi excluído desta análise. O resultado da avaliação da qualidade revelou que 7% (1/13) dos artigos analisados eram de boa qualidade⁽²²⁾ (Tabela 1). A distribuição de pontos na escala de qualidade foi: zero ponto para 8 (57,2%) artigos originais,^(10-16,18) 2 pontos para 5 (35,7%) artigos,^(17,19-21,23) e 4 pontos para 1 (7,1%) artigo original que apresentou boa qualidade metodológica.⁽²²⁾

Tabela 1 – Qualidade dos artigos originais de ensaios clínicos aleatórios em terapia intensiva no Brasil

Qualidade	N	%	IC 95%
Boa	01	7,1	0 a 20,5
Má	13	92,9	79,5 a 100

IC – intervalo de confiança; N – número de artigos originais.

Na avaliação das variáveis secundárias de todos os artigos originais percebeu-se que: 110 (59,5%) artigos originais descreveram a submissão do projeto de pesquisa a um Comitê de Ética em Pesquisa, 53 (28,6%) artigos descreveram o uso de termo de consentimento livre e esclarecido, 19 (10,3%) artigos descreveram o cálculo do tamanho da amostra, 146 (78,9%) artigos descreveram as variáveis analisadas, 118 (63,8%) artigos descreveram os critérios de inclusão, 90 (48,6%) artigos descreveram os critérios de exclusão e apenas em 3 (1,6%) artigos houve a descrição da fonte de fomento.

Em relação à origem dos artigos originais percebeu-se que a maior contribuição foi do estado de São Paulo com 88 (47,3%) dos artigos originais (Gráfico 1).

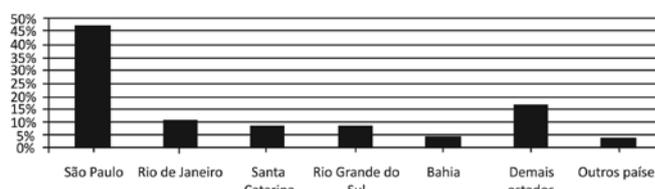


Gráfico 1 – Origem dos artigos originais em terapia intensiva no Brasil.

A classificação dos artigos originais quanto ao tipo de estudo realizado está apresentada na tabela 2, sendo o mais comum o estudo de coorte que foi descrito em 106 (57,3%) artigos originais.

Tabela 2 – Classificação dos estudos dos artigos originais publicados em terapia intensiva

Tipos de estudo	N	%
Coorte	106	57,3
Transversal	42	22,7
Ensaio clínico aleatório	15	8,1
Caso-controle	8	4,3
Meta-análise/Revisão sistemática	8	4,3
Outros	6	3,2

N - número de artigos originais.

O resultado da análise dos testes estatísticos utilizados nos artigos originais está apresentado na tabela 3. O teste mais utilizado foi o qui-quadrado que foi utilizado em 72 (38,9%) artigos originais seguido pelo teste t de *student* utilizado em 59 (31,9%) artigos.

Tabela 3 – Testes estatísticos utilizados nos artigos originais em terapia intensiva no Brasil

Teste estatístico	N	%
Qui-quadrado	72	38,9
T de Student	59	31,9
Fisher	40	21,6
U de Mann Whitney	36	19,5
Análise de variância	25	13,5
Teste de Wilcoxon	18	9,7
Regressão logística	18	9,7
Análise multivariada	13	7,0
Kruskal-Wallis	7	3,8
Outros	51	27,6
Não utilizou (não descreveu alfa ou p)	35	18,9

N - número de artigos originais.

Os resultados da análise de qualidade dos artigos originais de ensaio clínico aleatório desta pesquisa foram comparados com os dados da hipótese, não havendo significância estatística ($p=0,71$).

DISCUSSÃO

Os ensaios clínicos aleatórios vêm sendo descritos atualmente como sendo o padrão-ouro na avaliação de questões terapêuticas em saúde.⁽²⁴⁾ Através desse tipo de estudo reduz-se a probabilidade de obter dados tendenciosos na pesquisa.⁽²⁵⁾ A ocorrência de erro sistemático pode ser evitada com o uso dos princípios de randomização, de mascaramento e com a análise de todos os sujeitos recrutados.⁽²⁶⁾

Nesta pesquisa foram encontrados 14 artigos originais de ensaios clínicos aleatórios, entretanto somente um apresentou boa qualidade metodológica quando analisado pela escala de qualidade.⁽⁸⁾ O fato de os autores descreverem que o estudo foi aleatório não assegura ao leitor ou a quem avalia o artigo que a pesquisa se tratou de um ensaio clínico. O princípio da randomização neste tipo de estudo consiste em que a alocação dos sujeitos da pesquisa nos grupos deve ser obrigatoriamente aleatória,⁽¹⁾ os participantes devem ter a mesma probabilidade de receber tanto a intervenção a ser testada quanto o seu controle.⁽²⁷⁾ Se este princípio for respeitado e realizado de maneira adequada, a randomização reduz o risco dos erros sistemáticos, produzindo um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que podem influenciar no desfecho clínico a ser medido.⁽²⁸⁾ Alguns autores analisados não descreveram o método da randomização e por isso perderam o ponto da análise deste item na escala.

Na avaliação do mascaramento percebeu-se que a maioria dos autores menciona direta ou indiretamente que houve o mascaramento, mas não o descrevem adequadamente. O princípio do mascaramento diz que, sempre que possível,

deve-se garantir que os indivíduos envolvidos, tanto o sujeito da pesquisa quanto o pesquisador que obtém os dados, não tenham conhecimento do grupo que esteja recebendo a intervenção ou o controle, sendo caracterizado então como duplo-cego.⁽²⁹⁾ O mascaramento ajuda a evitar a ocorrência de tendenciosidades em virtude da subjetividade tanto do pesquisador como dos pacientes.

Em nenhum dos 14 artigos originais de ensaios clínicos aleatórios houve a descrição conjunta das perdas e exclusões ocorridas após a randomização dos pacientes, por isso nenhum artigo pontuou nesse item. É importante que o leitor tenha acesso às taxas e aos motivos dessas perdas e exclusões para que ele mesmo possa avaliar a viabilidade da execução da intervenção em sua prática cotidiana.

Nesta pesquisa observou-se que 110 (59,5%) artigos originais descreveram o contato com um Comitê de Ética em Pesquisa, 53 (28,6%) artigos originais descreveram o uso do termo de consentimento livre e esclarecido, e 3 (1,6%) artigos descreveram a fonte de fomento. Estes itens também são analisados por outras escalas e listas como parte integrante da avaliação da qualidade metodológica e sua descrição impõe qualidade e credibilidade a publicação.^(30,31) Estes itens deveriam ser descritos em todas as publicações referentes a pesquisas com seres humanos.

Nesta pesquisa observou-se que 19 (10,3%) artigos originais descreveram o cálculo do tamanho da amostra. O tamanho da amostra influencia inversamente no valor de p , por isso, amostras muito grandes tendem a apresentar baixos valores de p e induzir aos erros na tomada de decisões em relação às diferenças encontradas na pesquisa.⁽³²⁾ Não apresentar o cálculo do tamanho da amostra põe em dúvida a validade dos resultados encontrados em qualquer pesquisa.

Nesta pesquisa 146 (78,9%) artigos originais descreveram as variáveis analisadas, 118 (63,8%) artigos descreveram os critérios de inclusão, 90 (48,6%) artigos descreveram os seus critérios de exclusão. A descrição destes itens torna possível entender os critérios de elegibilidade que foram utilizados e permite ao leitor dos artigos originais perceber se é possível extrapolar os resultados encontrados em uma pesquisa para os pacientes atendidos na prática diária.⁽³³⁾

O estado de São Paulo foi o que mais contribuiu com artigos originais, apresentando 88 (47,3%) publicações. Este resultado pode ser justificado pelo maior número de universidades, de pesquisadores, de centros de treinamento e de eventos científicos que ocorrem nesta cidade.

A classificação dos artigos originais demonstrou que a pesquisa mais comumente executada foi o estudo de coorte com 106 (57,3%) artigos originais. Isso reflete a intenção dos autores dos artigos originais em realizar pesquisas que envolvam uma intervenção, entretanto a melhor forma de atestar o

efeito de um tratamento é o ensaio clínico aleatório.⁽²⁾

O teste estatístico mais utilizado foi o qui-quadrado (38,9%). Os testes de hipóteses são expressos pelo valor de P que significa a probabilidade de um evento ocorrer numa amostra mesmo que esse evento seja nulo na população que deu origem àquela amostra.⁽³²⁾ O qui-quadrado serve para analisar das proporções de variáveis categóricas e em associação com o teste t de *student* pode ser considerado um dos testes mais utilizados nas pesquisas em saúde.⁽³³⁾

A comparação realizada entre os dados desta pesquisa e a sua hipótese formulada demonstrou que não houve significância estatística ($p=0,71$). Quando os resultados são negativos e não há menção do cálculo do tamanho da amostra alguns autores referem que a publicação relativa à pesquisa não merece o crédito dos leitores⁽³³⁾ por isso realizamos o cálculo do tamanho da amostra após o término desta pesquisa considerando uma hipótese de 5%, uma precisão absoluta de 4% e um nível de significância de 5% e obtivemos como resultado 114 artigos originais. Este número de artigos originais necessário para confirmar a nossa hipótese foi menor do que o número de artigos avaliados nesta pesquisa confirmando os nossos resultados de que o número de artigos originais de boa qualidade são tão baixos quanto 5%.

As limitações dessa pesquisa foram: a utilização de apenas uma escala para avaliar a qualidade, avaliação de apenas uma das revistas brasileiras que publica terapia intensiva no Brasil e a avaliação da qualidade por apenas um único revisor dos artigos. A escala de qualidade utilizada nessa pesquisa⁽⁸⁾ avalia apenas os itens da validade interna negligenciando os itens da validade externa e o método estatístico empregado. Outras formas de avaliação da qualidade metodológica também poderiam ter sido utilizadas como o uso de itens individuais e listas.⁽³¹⁾ A avaliação de uma única revista impediu que os autores observassem os ensaios clínicos realizados no Brasil mas publicados em outras revistas, além de trabalhos brasi-

leiros publicados em revistas internacionais. É recomendável que mais de um revisor avalie os artigos e que as discordâncias sejam resolvidas através de reuniões de consenso uma vez que essa conduta ajudaria a diminuir as tendenciosidades.⁽⁸⁾

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que na amostra de artigos avaliada 7% dos ensaios clínicos aleatórios em terapia intensiva publicados em uma das revistas brasileiras são de boa qualidade metodológica.

ABSTRACT

Objective: A randomized clinical trial is a prospective study that compares the effect and value of interventions in human beings, of one or more groups vs. a control group. The objective of this study was to evaluate the quality of published randomized clinical trials in Intensive care in Brazil.

Methods: All randomized clinical trials in intensive care found by manual search in Revista Brasileira de Terapia Intensiva from January 2001 to March 2008 were assessed to evaluate their description by the quality scale. Descriptive statistics and a 95 % confidence interval were used for the primary outcome. Our primary outcome was the randomized clinical trial quality.

Results: Our search found 185 original articles, of which 14 were randomized clinical trials. Only one original article (7.1%) showed good quality. There was no statistical significance between the collected data and the data shown in the hypothesis of this search.

Conclusion: It can be concluded that in the sample of assessed articles 7% of the randomized clinical trials in intensive care published in a single intensive care journal in Brazil, present good methodological quality.

Keywords: Health evaluation; Randomized controlled trials as topic; Publications; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Castelo Filho A, Sesso RCC, Atallah NA. Epidemiologia clínica: uma ciência básica para o clínico. *J Pneumol*. 1989;15(2):89-98.
2. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 4.2.5 [updated May 2005]. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; Appendix 8a:215-229. [cietd 2006 Apr 24]. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
3. Schulz KF. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1995;153(6):783-6. Comment in: *CMAJ*. 1995;153(12):1708-10. Comment on: *CMAJ*. 1995;153(6):769-79.
4. Greenfield ML, Rosenberg AL, O'Reilly M, Shanks AM, Sliwinski MJ, Nauss MD. The quality of randomized controlled trials in major anesthesiology journals. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1759-64.
5. Bauer DC. Randomized trial reporting in general endocrine journals: the good, the bad, and the ugly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3733-4. Comment on: *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3810-6.
6. Harrison JE. Clinical trials in orthodontics II: assessment of the quality of reporting of clinical trials published in three orthodontics journal between 1989 and 1998. *J Orthod*. 2003;30(4):309-15; discussion 297-8.
7. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health

- care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323(7303):42-6.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 9. Rodrigues Júnior GR, Amaral JLG. Impacto psicológico da internação na Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2001;13(4):92-8.
 10. Oliveira LRC, José A, Dias EC, Santos VLA, Chiavone PA. Protocolo de desmame da ventilação mecânica: efeitos da sua utilização em uma Unidade de Terapia Intensiva. Um estudo controlado, prospectivo e randomizado. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2002;14(1):22-32.
 11. Piras C. A gasometria arterial na relação tempo entre a coleta e realização do exame. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2002;14(3):95-8.
 12. Figueirêdo LC de, Araújo S, Kosour C, Veloso CA, Petrucci Júnior O. Comparação entre dois métodos de retirada do suporte ventilatório mecânico no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2003;15(3):114-20.
 13. Vieira SRR, Lu Q, Rouby JJ. A scanographic assessment of alveolar recruitment and overinflation during high frequency ventilation - preliminary results in three patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004;16(3):138-41.
 14. Yamaguti WPS, Alves LA, Kauss IAM, Galvan CCR, Brunetto AF. Comparação entre a pressão inspiratória máxima medida pelo método da válvula unidirecional e pelo convencional em pacientes submetidos ao processo de desmame da ventilação mecânica invasiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004;16(3):142-5.
 15. Fiore Júnior JF, Oliveira ACS, Pinho E, Benassule E, Francischini J, Chiavagato LD. O uso de baixos níveis de pressão suporte influencia a avaliação de parâmetros de desmame? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004;16(3):146-9.
 16. Ferreira JC, Valiatti J, Schettino GPP, Bonassa J, Iwata L, Carvalho CCR. Comparação do modo VAPS com os modos volume controlado e pressão controlada em pacientes com insuficiência respiratória aguda. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2005;17(2):89-93
 17. Viana JM, Martins MA, Campos AD, Basile-Filho A. Análise comparativa entre os pesos corpóreos estimados e os medidos obtidos de pacientes em estado crítico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2005;17(4):238-45.
 18. Moritz RD, Souza RL, Machado FO. Avaliação de um algoritmo para a adequação da sedoanalgesia de pacientes internados em UTI e submetidos à ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2005;17(4):265-9.
 19. Arantes AS, Christiano Júnior AC, Abreu SP, Moraes JMNF, Gandolfi JV, Leite LG, Lobo SM. Doses baixas de dobutamina e fluidos no pós-operatório de pacientes de alto risco: efeitos sobre a oxigenação tecidual, resposta inflamatória e morbidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(1):5-13.
 20. Lage SG, Carvalho RT, Kopel L, Bastos JF, Ribeiro MA, Fagundes Júnior AAP, et al. Estudo de segurança e eficácia da enoxaparina sódica na profilaxia e terapêutica antitrombótica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(1):67-73.
 21. Rosa FK da, Roese CA, Savi A, Dias AS, Monteiro MB. Comportamento da mecânica pulmonar após a aplicação de protocolo de fisioterapia respiratória e aspiração traqueal em pacientes com ventilação mecânica invasiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):170-5.
 22. Molon M, Piva J, Karcher P, Baldissera T. Clonidina associada à morfina e midazolam em crianças submetidas à ventilação mecânica: estudo aleatório, duplamente encoberto e placebo controlado. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):284-91.
 23. Azevedo JRA, Azevedo RP, Cossetti RJD, Lima ERM, Sousa GB. Insuficiência adrenal relativa no choque séptico: comparação da resposta ao tratamento com hidrocortisona em pacientes diagnosticados através de dosagem única do cortisol plasmático versus teste da corticotropina. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):18-23.
 24. Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS). World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Washington: OPAS; 1996.
 25. Atallah AN, Castro AA. Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.
 26. 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(2):125-8. Comment in: *JAMA*. 1995;274(23):1835-6. *JAMA*. 2001;286(20):2546-7. *JAMA*. 2001;286(20):2546; author reply 2547.
 27. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med*. 1984;3(4): 409-22.
 28. Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomized evidence: trials and overviews. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. *Oxford Textbook of Medicine*, 3a. ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. P. 21-32.
 29. Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol*. 1992;21(5):837-41. Comment in: *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):566.
 30. 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. Comment in: *JAMA*. 2001;286(20):2546-7.
 31. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1235-41.
 32. Cavalcanti AB, Akamine N, Sousa JMA. Avaliação crítica da literatura. In: Knobel E. *Conduas no paciente grave*. 3a. ed. São Paulo: Atheneu; 2006. P. 2635-47.
 33. Dawson B, Trapp RG. *Bioestatística básica e clínica*. 3a. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2003.