

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS
RANDOMIZADOS TESTANDO ESTRATÉGIAS PARA
PROFILAXIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM
CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Aluno: Marcelo Watanabe

Orientador: Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Porto Alegre, Junho de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS
RANDOMIZADOS TESTANDO ESTRATÉGIAS PARA
PROFILAXIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM
CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Marcelo Watanabe

Orientador: Prof.Dr. Bruce Bartholow Duncan

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2010

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Carísi Anne Polaczyk, Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Sandra Cristina Pereira Costa Fuchs, Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“As reticências são os três primeiros passos do pensamento que continua por conta própria o seu caminho”

Mario Quintana

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível: Dr. Bruce e Dr. Otávio, demais professores, amigos, familiares e colaboradores.

Gratidão especial pelo apoio da grande amiga Mônica Maria Celestina de Oliveira.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	07
RESUMO.....	08
ABSTRACT.....	09
APRESENTAÇÃO.....	10
REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1. AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS.....	11
1.1 A Magnitude do Problema.....	11
1.2. Fisiopatologia dos eventos na cirurgia.....	12
1.3. Avaliação do desfecho cardiovascular no paciente cirúrgico.....	14
1.4. Proposição de intervenções.....	15
2. ENSAIOS CLINICOS RANDOMIZADOS E QUALIDADE METODOLÓGICA.....	17
3. AS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	19
OBJETIVOS.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ARTIGO.....	28
ANEXOS	
a. Projeto de Pesquisa.....	59
b. Formulário de extração de dados.....	86
c. Fluxograma para Avaliação de Elegibilidade do Estudo.....	93

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AVC – Acidente vascular cerebral

CONSORT - Consolidated Standards for Reporting of Trials

ECR – Ensaio clínico randomizado

IL – Interleucina

NNT – Número necessário para tratar

QUOROM - Quality of Reporting Meta-analyses

RC – Razão de chances

RR – Risco relativo

RRA – redução do risco absoluto

RRR – redução do risco relativo

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

Introdução - Rigor metodológico em estudos embasando estratégias de prevenção de complicações perioperatórias é fundamental para a sua validade.

Objetivo - Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados que visam avaliar estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares.

Estratégia de busca – Buscamos relatos de ensaios clínicos para intervenções profiláticas de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca utilizando Pubmed e o Cochrane Library, bem como nas referências de outras revisões e dos próprios artigos avaliados, sem restrições da data ou da língua de publicação.

Critério de seleção - Ensaio clínicos randomizados para avaliar intervenções para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca.

Extração de dados e análise – Utilizando um formulário padrão, seis revisores, independentemente avaliaram critérios de qualidade, em duplas, nos artigos selecionados. Qualidade metodológica maior foi definida como a presença de dois ou três dos seguintes itens: sigilo da alocação, análise por intenção-de-tratar e avaliação cega de desfechos.

Principais resultados – 84 estudos foram incluídos, do período de junho de 1971 a janeiro de 2007, com um total de 45653 pacientes. O sigilo da lista de alocação foi adequado em 25 (29%), o métodos de randomização, em 54 (64%), e o cegamento de pacientes e do avaliador do desfecho, em 30 (36%) e 34 (41%), respectivamente. A análise foi por intenção-de-tratar em 42 (50%) e um adequado tamanho de amostra determinado a priori em 14 (17%). Perdas foram menores que 20% em 78 (93%). A presença do fluxograma do CONSORT e a publicação pós 1996 (diretrizes do CONSORT) associaram-se com maior qualidade metodológica.

Conclusões - Fração importante dos ensaios clínicos publicados carece de qualidade metodológica, abrindo espaço para vieses que podem comprometer os resultados.

ABSTRACT

Background - Methodological rigor in studies evaluating strategies to prevent cardiovascular perioperative complications is essential to their validity.

Objective - To assess the methodological quality of randomized clinical trials having this objective.

Search strategy - We located trials of prophylactic interventions to prevent cardiovascular events in non-cardiac surgery using Pubmed and the Cochrane Library, as well as through references from the articles evaluated, without limitation of date or language of publication.

Selection criterion - We selected randomized clinical trials presenting this objective.

Data collection and analysis - Using a standard form, six reviewers independently assessed quality criteria, in pairs, in the selected articles. Higher methodologic quality was defined as the presence of two or three of the following items: allocation concealment, intention-to-treat analysis and blinded outcome assessment.

Main results - 84 studies were included, from June 1971 to January 2007, investigating a total of 45,653 patients. Concealment of allocation was adequate in 25 (29%); methods of randomization, in 54 (64%); blinding of patients and evaluators of the outcome, in 30 (36%) and 34 (41%), respectively. Analysis was by intention-to-treat in 42 (50%), and an appropriate sample size was determined *a priori* in 14 (17%). Losses were <20% in 78 (93%). The presence of the CONSORT flow diagram and being published after 1996 (date of the CONSORT statement) were associated with higher methodological quality.

Conclusions – Methodologic problems were common in clinical trials evaluating strategies for prevention of perioperative cardiovascular complications, leaving room for biases that may compromise their results.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**Qualidade metodológica de estudos randomizados testando estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgias não cardíacas: uma revisão sistemática**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em Janeiro de 2010. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

REVISÃO DE LITERATURA

1. AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS

1.1. A Magnitude do Problema

Na busca pela melhoria da qualidade e expectativa de vida, a ciência tem trazido aperfeiçoamentos em diversos tipos de intervenções na área da saúde, em especial entre as cirurgias não cardíacas. Este fato tem permitido que um número cada vez maior de pacientes possa ser submetido a esta modalidade terapêutica. Apesar das melhorias técnicas, ela não está isenta de riscos, com efeitos adversos importantes acometendo mais de um milhão de pacientes anualmente. Na maioria dos países desenvolvidos no mundo, é previsto, durante as próximas décadas, um aumento do número de cirurgias em 35%, os custos relacionados à cirurgia em 50% e complicações perioperatórias em 100%. Parte deste aumento é secundário ao rápido aumento da população nas faixas etárias mais elevadas e ao crescimento da quantidade de indicações cirúrgicas no tratamento das doenças que visam contemplar especialmente este grupo populacional [1]. Acompanhando este envelhecimento, vem ocorrendo a mudança do perfil de doenças. Passamos de um padrão onde predominavam as doenças infecciosas e deficiências nutricionais para outro em que há crescimento das doenças degenerativas como as cardiovasculares, o câncer, a doença pulmonar obstrutiva crônica e o diabetes. Juntos, estes quatro grupos de enfermidades contribuem com quase 50% da mortalidade global.

Há fatores comuns, além da idade, que contribuem com essas elevadas taxas como a má alimentação, a atividade física irregular e o tabagismo. Estimativas mostram que as doenças isquêmicas cardiovasculares continuarão no topo das projeções de mortalidade até o ano de 2030 na maioria dos países [2]. Outros fatores a serem considerados, ao se estudar essas morbidades, são o baixo perfil socioeconômico, obesidade, aumento da pressão arterial, a dislipidemia, aumento da glicemia sanguínea [3].

No Brasil, somente pelo SUS, houve 2.747.254 hospitalizações por intervenções cirúrgicas no ano de 2000. As taxas de mortalidade nesses pacientes foram de 2,1% e o

período médio de hospitalização foi de 4,6 dias, gerando um custo de aproximadamente 750 milhões de dólares [4]. Não há dados específicos sobre os desfechos cardiovasculares nas cirurgias não cardíacas em nosso país, mas possivelmente devem refletir o aumento proporcional que tem acontecido no mundo.

Nos Estados Unidos, algumas estimativas mostraram aproximadamente que 4% ou 1,23 milhões de pacientes cirúrgicos tenham complicações pós cirúrgicas, indicando custo adicional de 25 bilhões de dólares anualmente. Uma informação importante é que aproximadamente um terço destas pessoas tinha doença arterial coronariana conhecida ou fatores de risco para aterosclerose na internação [5, 6].

Em relação aos dados mundiais, a literatura cita estimativas de 100 milhões de adultos sendo submetidos à cirurgia não cardíaca anualmente durante o final do milênio passado e de que 500.000 a 900.000 pacientes experimentem morte cardíaca, infarto não fatal ou parada cardíaca não fatal no período perioperatório [7] com um prolongamento da permanência hospitalar por complicações cardíacas por uma média de 11 dias em pacientes maiores de 50 anos de idade [8]. Aparentemente, as incidências são similares, em relação ao infarto perioperatório, na Ásia, Europa e Estados Unidos [9].

1.2. Fisiopatologia dos eventos na cirurgia

O ato cirúrgico em si possui múltiplos fatores que podem desencadear eventos cardiovasculares em pacientes predispostos. Há diferenças na fisiopatologia da doença coronariana no período perioperatório em relação àquele que ocorre na situação usual. A ruptura da placa ocorre em somente metade dos infartos do miocárdio, o restante é devido ao desbalanço prolongado entre suprimento de oxigênio ao miocárdio e demanda na presença de doença coronariana. O suprimento de oxigênio pode ser diminuído por anemia ou hipotensão, e a demanda pode ser aumentada por taquicardia ou hipertensão resultantes da dor perioperatória, recuperação da anestesia ou alterações do volume intravascular [5]. Isso pode ser ilustrado pela associação de valores anormais de hematócrito e complicações cardiovasculares na população idosa na cirurgia não cardíaca. Mesmo graus moderados de anemia pré-operatória ou policitemia são associados com um aumento da mortalidade e eventos cardíacos nesses pacientes [10].

Eventos como o trauma, anestesia e analgesia, intubação e extubação, dor, hipotermia, sangramento e anemia são análogos ao estresse extremo, pois são

causadores de estados hipóxicos, estressantes, hipercoaguláveis e inflamatórios associados com elevações dos níveis perioperatórios de troponina, com aumento da frequência da trombose arterial e mortalidade. A resposta ao estresse cirúrgico persiste por 3 a 5 dias e coincide com a fase de predomínio dos episódios de isquemia, dano celular e complicações cardíacas [11, 12]. O estado inflamatório envolve aumento de fator de necrose tumoral alfa, interleucina (IL)1, IL-6 e proteína C reativa. A hipercoagulabilidade envolve aumento no inibidor de ativador do plasminogênio 1, Fator VIII e reatividade plaquetária assim como diminuição de antitrombina III. Estes fatores podem ter um papel direto em iniciar a fissura da placa e trombose coronariana aguda [12].

A hipóxia pode ser iniciada por anemia, hipotermia, anestesia e analgesia (através da supressão da ventilação pulmonar). Ela pode resultar em isquemia miocárdica principalmente se preexistente uma estenose coronariana hemodinamicamente significativa [7]. Estes mecanismos explicam em parte o desenvolvimento dos desfechos cardiovasculares já que os mecanismos ainda não são plenamente compreendidos.

A intervenção cirúrgica também modifica e dificulta a identificação de sintomas clínicos. A proporção dos infartos do miocárdio não reconhecidos têm representado uma proporção significativa em relação aos identificados. O curso específico de eventos que levam a ele não é sabido. Entretanto, no caso do infarto reconhecido, o processo presumivelmente começa com a ruptura da placa aterosclerótica e oclusão da artéria coronária trombótica. Nos casos em que não se observam sinais e sintomas claros, parece ocorrer diferenças na translação da isquemia do miocárdio em desconforto sintomático. Há estudos que indicam que a hipertensão, a idade avançada e o diabetes alterem o reconhecimento da dor no infarto [13]. Pela ausência de sintomas importantes, boa parte dos infartos pode não ser detectada, levando a uma subestimativa da sua ocorrência. Além disso, a dor, mesmo se presente, pode ser mascarada pela analgesia e anestésicos residuais [14].

Mesmo após a alta, os pacientes sobreviventes de eventos isquêmicos intra-hospitalares não devem ser esquecidos. Nestes indivíduos, há um risco aumentado de novos eventos no período pós alta hospitalar em longo prazo. Desta forma, necessitam de tratamento e seguimento a longo termo mais intensivo que o atualmente praticado [15].

Avaliação do desfecho cardiovascular no paciente cirúrgico

Estimar o risco para infarto ou morte cardíaca naqueles que serão submetidos à cirurgia não cardíaca é difícil e complexo. Embora tenha ocorrido o aperfeiçoamento e surgimento de novos testes não invasivos, o valor preditivo positivo tem se mostrado ainda baixo e não tem trazido informações demonstradas por variáveis clínicas simples que possam levar facilmente a estratégias que reduzam o risco de morte cardíaca e infarto do miocárdio [5]. Os métodos de avaliação pré-operatória disponíveis atualmente têm limitações, pois deixam de lado certas enfermidades e não adotam alguns critérios diagnósticos e opções de tratamento mais modernas. Em alguns, não se consideram a extensão da cirurgia ou a capacidade funcional. Outros são difíceis de aplicar devido à complexidade do número de itens e quantidade de informação coletada necessária. As diretrizes do American College of Physicians são as mais usadas, mas também possui problemas, como a grande amplitude de níveis de riscos nos quais diferentes pacientes com perfis de riscos claramente distintos são classificados na mesma categoria [4].

Apesar das limitações, as estratégias para avaliação antes da cirurgia têm grande uso, estratificando os riscos dos pacientes conforme presença de doenças cardiovasculares prévios, testes laboratoriais e avaliação da capacidade funcional de acordo com o tipo de cirurgia envolvida [16].

Em termos gerais, pacientes com poucos fatores de riscos clínicos e bom estado funcional tem risco baixo ou intermediário com excelente prognóstico e podem proceder à cirurgia sem atrasos com avaliações pré-operatórias longas. Naqueles com síndromes coronarianas instáveis, a cirurgia deve ser adiada indefinidamente onde fica claro que as conseqüências da doença cardíaca normalmente inutilizariam os benefícios da cirurgia [17]. A incidência de infarto de miocárdio no período perioperatório naqueles submetidos à cirurgia não cardíaca é de 1 a 3% em pacientes de baixo risco sem história de doença coronariana e de até 38% nos de alto risco com história de doença coronariana [14, 18].

A dúvida se situa entre aqueles pacientes com quadros importantes como síndromes coronarianas em contraposição aos benefícios da cirurgia eletiva. Neste caso, os testes não invasivos têm somente assistência limitada em estimar o risco. Lembrando que as avaliações pré-operatórias não podem expor o paciente a maiores riscos nem atrasar desnecessariamente a intervenção operatória [17].

Embora as diferentes operações sejam associadas com diferentes riscos cardíacos, estes são mais frequentemente um reflexo do contexto no qual a cirurgia é submetida (estabilidade ou oportunidade para preparo pré-operatório adequado), fatores específicos cirúrgicos (troca de líquidos, nível de estresse, duração do procedimento e perda sanguínea) e fatores específicos do paciente (presença de doença cardiovascular associada com a condição associado com o qual o paciente é submetido à cirurgia).

As complicações são 2 a 5 vezes mais comuns durante procedimentos cirúrgicos emergenciais que em situações eletivas. Entre os tipos de cirurgia, há tendência a maior morbidade cardíaca associada entre pacientes que são submetidos às cirurgias vasculares, abdominais ou torácicas maiores, especialmente naqueles com idade igual ou maior a 70 anos [19-21].

O estudo dos desfechos cardiovasculares nessa situação apresenta também dificuldades que começam pela própria definição de “cirurgia não cardíaca” que é extremamente ampla e alberga tanto pacientes idosos com problemas técnicos complexos quanto pacientes jovens para procedimentos cirúrgicos mais simples. Além disso, morbidade e mortalidade não variam somente entre procedimentos, mas também entre instituições. Esta variação entre serviços reflete a organização e a qualificação nos cuidados aliado a comunicação existente entre a equipe da cirurgia, médicos de cuidados primários e o cardiologista avaliador [19].

1.4. Proposição de intervenções

Tratando-se de um tipo de desfecho de etiologia multifatorial, há um grande número possibilidades de intervenção e, conseqüentemente, diversas drogas têm sido testadas em ensaios clínicos para diminuir as complicações cardiovasculares em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca, avaliando principalmente como desfechos o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte. Apesar disso, há poucas estratégias que demonstrem eficácia. A maioria destes medicamentos atua modificando direta ou indiretamente a relação entre suprimento de oxigênio e a demanda do miocárdio. O uso prático pode ser inviável, em alguns casos, pois pode ser necessário o uso durante algumas semanas antes da intervenção para obtenção de benefício. Um tempo que muitos pacientes não possuem. Os modos de administração são igualmente variáveis mesmo considerando o estudo de um mesmo medicamento. Há estudos que

agrupam diferentes formas de uso num mesmo ensaio clínico, tornando difícil avaliar sua validade [22].

Algumas intervenções que são descritas incluem o uso de anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, betabloqueadores, as estatinas e alterações da abordagem pré, intra e pós-operatória [5].

Os anticoagulantes e antiagregantes têm sido efetivos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com fatores de risco, especialmente os que possuem infarto e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Apesar da diminuição dos eventos trombóticos, há algumas dúvidas do nível dos benefícios frente aos riscos de discrasias e eventos hemorrágicos [23]. Algumas recomendações como parar o uso de anticoagulantes têm se mostrado deletérias quando há stents. As conseqüências da ocorrência da trombose são severas, com 64% de taxa de morte ou infarto do miocárdio. Importante lembrar que tem ocorrido o aumento do uso dos stents, portanto, um maior número de pessoas expostas [24].

Quanto às estatinas, elas têm sido usadas pela sua efetividade na redução de lipoproteínas de baixa densidade e colesterol, aumento das lipoproteínas de alta densidade, melhorias na função endotelial e estabilização da placa aterosclerótica por diminuição do estresse oxidativo e inflamação vascular [25].

Os betabloqueadores têm a sua ação teoricamente através da melhoria do uso do oxigênio pela diminuição da força de contração e da frequência cardíaca, além de serem antiarrítmicos e com possibilidades de alterações em sinalizadores intracelulares como os relacionados com a injúria e morte celular [26, 27].

Os bloqueadores de canal de cálcio agem possivelmente pela dilatação coronária e os agonistas α 2-adrenérgicos pela diminuição da produção de catecolaminas.

Outras abordagens que podem ser aventadas são o uso de compressão de membros inferiores e melhorias de técnicas anestésicas e do próprio ato cirúrgico [28-30].

2. ENSAIOS CLINICOS RANDOMIZADOS E QUALIDADE METODOLÓGICA

Para avaliação de novas estratégias terapêuticas, os ensaios clínicos randomizados (ECR), bem conduzidos e desenhados, têm sido um dos melhores padrões para pesquisa de determinada questão clínica [31].

Alguns dos determinantes principais da qualidade do ensaio clínico são a randomização e as ações para a sua manutenção. O objetivo é prover o equilíbrio entre os grupos, tornando semelhantes as características entre os participantes que são submetidos à intervenção e aqueles usados como controle, tanto para fatores prognósticos conhecidos como desconhecidos que possam influenciar o desfecho. Isto é realizado através de métodos como o uso de com listas randômicas feitas por mecanismos como a geração de seqüências utilizando um computador ou uma tabela de números randômicos. Além disso, o sigilo é essencial para manter os seus benefícios. Não se deve permitir predições ou observações que influenciem o andamento do estudo. Isso pode ser garantido pelo através do controle por central independente. O uso de envelopes opacos selados e seqüencialmente numerados ainda tem sido tolerado mas não é muito recomendado por haver ainda possibilidade de falhas e violação da alocação [32]. Sem o sigilo, há descrição de que os efeitos podem ser superestimados em até 40% em relação aqueles que o fazem de forma adequada [33-35].

O cegamento se refere aos métodos para assegurar que a alocação não seja conhecida ou predita tanto no nível dos sujeitos, dos investigadores, daqueles que coletam as informações, dos cuidadores e dos avaliadores de desfecho. Os termos cego ou duplo cego não nos permitem definir exatamente aqueles que são mascarados e, atualmente, recomenda-se definir exatamente quais indivíduos sofrem cegamento em cada estudo [36]. O uso de placebos é um meio adequado para alcançar esse cegamento nas intervenções terapêuticas, cuidando para que fatores como sabor, cheiro e aparência sejam idênticos ao produto estudado. Nos casos cirúrgicos, pode ser difícil manter todos cegados, portanto faz-se importante fazê-lo pelo menos em relação ao avaliador do desfecho [32, 36].

Além de alocar, analisar todos os pacientes para o grupo a que foram selecionados é também item importante de qualidade metodológica. Isto faz parte do princípio da “análise por intenção-de-tratar”. Alguns problemas com a aderência podem ocorrer e o paciente não realizar a intervenção proposta no estudo. Porém, ao se

analisar somente aqueles que permaneceram no estudo ou em um grupo em que não haviam sido inicialmente determinados, poderemos perder os benefícios da randomização já que as desistências ou mudanças podem estar ocorrendo por fatores não aleatórios relacionados ao prognóstico dos pacientes. [32, 37]

Como resultado dos cuidados citados anteriormente na elaboração de um estudo, a tendência é encontrarmos grupos com características de base (no início do estudo) semelhantes, principalmente quando temos um número grande de participantes. Em estudos menores, simplesmente por acaso, pode não ser possível o equilíbrio, podendo ser utilizadas estratégias como a estratificação por alguns fatores prognósticos mais importantes conhecidos para minimizar eventuais vieses [32].

Da mesma forma, a interrupção precoce dos estudos é um problema por alterar as estimativas. Sua ocorrência tem sido comum e geralmente mostra efeitos de tratamento grandes e pouco plausíveis, particularmente quando o número de eventos é pequeno. Há o risco de que aparentes estimativas de efeitos com benefícios possam servir como base, não verdadeira, para a construção de recomendações terapêuticas. Na prevenção deste tipo de problema, faz parte do planejamento ter pré-determinados o tempo de seguimento, a estimativa de tamanho de amostra, a existência de um comitê de monitoramento, regras para cessar o estudo, o número de análises internas e procedimentos para uma eventual análise ajustada [38].

A fonte de financiamento pode influenciar nos resultados. Algumas das interrupções citadas acima têm sido acordadas junto com as empresas que custeiam as pesquisas. Além disso, há problemas também nas divulgações dos achados, já que resultados negativos tendem a não serem publicados por não interessarem a quem financia, tanto em ensaios clínicos quanto cirúrgicos [36, 39].

Sobre as magnitudes de efeitos, podem ser apresentados de diversas formas, como redução do risco relativo (RRR), redução absoluta de risco (RAR) e razão de chances (RC). Mais recentemente, tem se utilizado o Número Necessário para Tratar (NNT), uma expressão do número de pacientes que devem ser tratados para prevenir um evento adverso, tornando mais fácil a compreensão e aplicação dos resultados. O uso isolado do RRR pode levar o leitor a crer que um efeito seja maior do que realmente é [40].

A deficiência na descrição de muitos artigos produz igualmente dificuldades na identificação dos itens principais da qualidade da metodologia. Algumas iniciativas têm procurado normatizar as publicações. O Consolidated Standards for Reporting of Trials

(CONSORT) Group desenvolveu a declaração CONSORT, uma abordagem baseada em evidência para melhorar a qualidade de relatórios de ECRs. Aparentemente, houve impacto com melhorias desde que foi publicado em 1996 [41]. Apesar de ser diretamente relacionada à qualidade da descrição da publicação, indiretamente parece ter feito com que os estudos sejam planejados com maior rigor metodológico pois, ao requerer que vários itens tenham relato adequado, reforça a atenção a estes dados desde a sua elaboração [42].

A determinação de quão bons ou ruins são os itens de qualidade metodológica de cada ECR não têm sido feita de maneira uniforme entre aqueles que estudam o assunto. Várias escalas foram publicadas para medir o grau de qualificação dos estudos. Porém, apesar do uso de itens semelhantes, os resultados têm sido bastante discordantes, o que nos faz preferir realizar a análise dos componentes individualmente [43, 44].

3. AS REVISÕES SISTEMÁTICAS

A Medicina Baseada em Evidências trouxe um novo paradigma, onde utilizamos processos sistemáticos para encontrarmos, organizarmos e avaliarmos as melhores evidências que possam ser utilizadas nas decisões clínicas [45, 46]. A quantidade de dados disponíveis cresce dramaticamente. Para termos uma idéia, somente o Medline apresenta mais de 16 milhões de citações, com 10.000 a 20.000 novos artigos semanalmente [47]. Dentro deste universo, a organização da informação tem sido uma ferramenta essencial.

Para que tenhamos um panorama geral dos ensaios clínicos randomizados produzidos em determinada questão clínica, torna-se necessária uma avaliação criteriosa, o que pode ser realizada através da revisão sistemática. Ela é dita sistemática porque se trata de um estudo original, relacionada à questão de pesquisa, através de um plano decidido a priori com o uso de um protocolo preestabelecido com embasamento científico. Dependendo de como os estudos são combinados, um sumário de resultados também pode ser obtido, trazendo uma estimativa mais precisa do que qualquer estudo individualmente. Além disso, ela permite observar dados de qualidade metodológica, as razões para eventuais diferenças entre os grupos estudados e limitações para o conhecimento atual [48, 49].

Se realizada adequadamente, a Revisão Sistemática é uma forma eficiente para trazer a melhor evidência da questão em que se está focando. Para sua execução é necessário especificar previamente todos os passos a serem adotados. Assim como o CONSORT, a declaração do grupo QUOROM (Quality of Reporting Meta-analyses) busca orientar a publicação adequada e completa de revisões sistemáticas e metanálises, tentando minimizar eventuais vieses [50].

Na formulação da questão de pesquisa, são itens importantes a população, a intervenção, o controle e os desfechos a serem abrangidos. Após isso, pormenorizar a estratégia de busca com as palavras chaves. Isto deve ser realizada de forma abrangente e especificando critérios de inclusão e exclusão. Preferencialmente, as decisões não devem ser influenciadas pelo conhecimento de estudos vistos previamente [48]. Deve haver descrição das características dos estudos primários, síntese de dados quantitativos e itens relacionados às validades interna e externa [50].

Deve-se garantir que se encontrem todos os melhores estudos disponíveis na literatura médica. Os bancos de dados eletrônicos têm facilitado a busca por serem mais ágeis e facilmente acessíveis que os antigos meios de busca em catálogos de papel. Entre os principais se encontram o Medline, o The Cochrane Library e o Embase além de bibliotecas locais e de especialidades. A busca em material de congressos e outros eventos além da consultoria de especialistas no assunto também são aconselháveis [48, 51].

Para que um estudo seja incluído na revisão sistemática, é necessário definir as qualidades necessárias. Trata-se de um passo chave visto que agregar dados ruins pode levar a estimativas errôneas que, inclusive, têm embasado algumas recomendações publicadas na literatura médica [31]. Como visto anteriormente, o CONSORT pode ser uma estratégia para avaliação da qualidade daquilo que foi publicado.

Outra informação importante é que há uma tendência a divulgação de ensaios clínicos com resultados positivos, o que pode não representar o conjunto pleno dos estudos sobre o assunto. A este problema, chamamos de viés de publicação. Entre os fatores envolvidos pode estar o financiamento feito pela indústria farmacêutica. Uma das formas de realizar a avaliação para presença ou não deste problema é através da construção de um diagrama de dispersão do efeito estimado de tratamento dos diversos estudos considerando a precisão ou o tamanho do estudo. O resultado é que chamamos de gráfico de funil. Quando não há problemas, forma-se uma imagem de dispersão na base da figura, onde se estão os pequenos estudos e com estreitamento no topo, onde

temos os maiores estudos com resultados menos dispersos, próximos à estimativa de efeito verdadeira. O resultado lembra um funil invertido. Na existência do viés, forma-se uma figura assimétrica. [52, 53]

Os resultados de uma revisão sistemática podem ser combinados ou não, na chamada metanálise, desde que sejam semelhantes suficientes para que isso possa ser feito. Quando adequadamente realizadas, permitem fornecer estimativas mais precisas da magnitude de efeito com melhor poder estatístico. A apresentação pode ser feita através de um gráfico onde se representam os estudos com seus intervalos de confiança e estimativas ponto por linhas horizontais. Na base, abaixo dos estudos componentes, representado por um diamante, a estimativa global da metanálise e seu intervalo de confiança. É o chamado Forest plot e sua visualização permite obtenção de uma grande quantidade de informações [21, 54].

OBJETIVOS

1. Justificativa

A magnitude do problema faz com que os eventos cardiovasculares sejam considerados uma das prioridades nas estratégias de prevenção nas políticas de saúde. O grupo de pessoas submetidas a cirurgias não cardíacas merece atenção especial. A multiplicidade de fatores intrincados que são responsáveis por sua gênese faz com que inúmeras possibilidades de intervenção sejam exploradas e a quantidade de estudos tem crescido nessa área. Há, porém, carência em verificar a qualidade metodológica do que se tem produzido. Tal análise é necessária para termos um olhar crítico nos resultados publicados além de orientar o desenvolvimento de estudos futuros.

2. Objetivo Geral

Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados que abordem estratégias profiláticas para eventos cardiovasculares no período perioperatório em cirurgia não cardíaca através de revisão sistemática.

3. Objetivos Específicos

- Apresentar as características gerais dos ensaios clínicos que abordem profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca;
- Mostrar frequências da presença dos seguintes itens de qualidade metodológica: método de randomização adequado, sigilo da lista de alocação, uso de estimativas de feito plausíveis para cálculo de tamanho de amostra, interrupção precoce do estudo, percentual de perdas pós inclusão dos pacientes, análise por “intenção-de-

tratar”;

- Avaliar itens relacionados à inferência estatística: número médio de eventos no grupo intervenção, número médio de pacientes nos grupos intervenção e controle, risco relativo médio e proporção de estudos que reportaram NNT e intervalo de confiança;
- Avaliar se a presença do fluxograma preconizado pelo CONSORT, período de publicação antes e depois das recomendações do CONSORT estão associados de forma independente com presença de maior número de itens de qualidade metodológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mangano DT: **Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations.** *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004, **18**(1):1-6.
2. Mathers CD, Loncar D: **Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.** *PLoS medicine* 2006, **3**(11):e442.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: **Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization.** *Circulation* 2001, **104**(22):2746-2753.
4. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli B: **Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO).** *Clinics* 2007, **62**(1):17-22.
5. Grayburn PA, Hillis LD: **Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy.** *Annals of internal medicine* 2003, **138**(6):506-511.
6. Mangano DT, Goldman L: **Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease.** *The New England journal of medicine* 1995, **333**(26):1750-1756.
7. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk.** *Cmaj* 2005, **173**(6):627-634.
8. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH: **Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay.** *The American journal of medicine* 2003, **115**(7):515-520.
9. Seki M, Kashimoto S, Nagata O, Yoshioka H, Ishiguro T, Nishimura K, Honda O, Sakamoto A, Omi A, Ogihara Y *et al*: **Are the incidences of cardiac events during noncardiac surgery in Japan the same as in the United States and Europe?** *Anesthesia and analgesia* 2005, **100**(5):1236-1240, table of contents.
10. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD: **Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery.** *Jama* 2007, **297**(22):2481-2488.
11. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W: **Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins.** *British journal of anaesthesia* 1997, **78**(4):386-390.
12. Mahla E, Tiesenhausen K, Rehak P, Fruhwald S, Purstner P, Metzler H: **Perioperative myocardial cell injury: the relationship between troponin T and cortisol.** *J Clin Anesth* 2000, **12**(3):208-212.
13. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ: **Unrecognized myocardial infarction.** *Annals of internal medicine* 2001, **135**(9):801-811.
14. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, Thomas JM: **The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery.** *Annals of internal medicine* 1993, **118**(7):504-510.
15. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM: **Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group.** *Jama* 1992, **268**(2):233-239.

16. Davila-Roman VG: **[Evaluating cardiac risk in noncardiac surgery]**. *Revista espanola de cardiologia* 2007, **60**(10):1005-1009.
17. Maddox TM: **Preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery**. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2005, **72**(3):185-192.
18. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW: **Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients**. *Chest* 2006, **130**(2):584-596.
19. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA *et al*: **ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)**. *Journal of the American College of Cardiology* 2002, **39**(3):542-553.
20. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: **Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery**. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005, **53**(3):424-429.
21. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D: **[Coronary risk assessment in the management of patients undergoing noncardiac vascular surgery]**. *Rev Esp Cardiol* 2007, **60**(10):1083-1091.
22. Stevens RD, Burri H, Tramer MR: **Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review**. *Anesthesia and analgesia* 2003, **97**(3):623-633.
23. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G: **Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease**. *Br J Surg* 2001, **88**(6):787-800.
24. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M: **Coronary stents and noncardiac surgery**. *Circulation* 2007, **116**(16):e378-382.
25. Chan YC, Cheng SW, Irwin MG: **Perioperative use of statins in noncardiac surgery**. *Vasc Health Risk Manag* 2008, **4**(1):75-81.
26. Harte B, Jaffer AK: **Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: evolution of the evidence**. *Cleve Clin J Med* 2008, **75**(7):513-519.
27. Auerbach AD, Goldman L: **beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review**. *JAMA* 2002, **287**(11):1435-1444.
28. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS: **Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis**. *Am J Med* 2003, **114**(9):742-752.
29. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review**. *Cmaj* 2005, **173**(7):779-788.
30. Wijeyesundera DN, Beattie WS: **Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis**. *Anesth Analg* 2003, **97**(3):634-641.
31. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T: **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration**. *Ann Intern Med* 2001, **134**(8):663-694.

32. Gurusamy KS, Gluud C, Nikolova D, Davidson BR: **Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery.** *Br J Surg* 2009, **96**(4):342-349.
33. Viera AJ, Bangdiwala SI: **Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking.** *Fam Med* 2007, **39**(2):132-137.
34. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC: **Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials.** *Int J Epidemiol* 2007, **36**(4):847-857.
35. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA: **Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study.** *BMJ* 2008, **336**(7644):601-605.
36. Boutron I, Estellat C, Guttet L, Dechartres A, Sackett DL, Hrobjartsson A, Ravaud P: **Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review.** *PLoS Med* 2006, **3**(10):e425.
37. Montori VM, Guyatt GH: **Intention-to-treat principle.** *Cmaj* 2001, **165**(10):1339-1341.
38. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM *et al*: **Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review.** *Jama* 2005, **294**(17):2203-2209.
39. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, Mears D, Schemitsch EH, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ: **Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials.** *CMAJ* 2004, **170**(4):477-480.
40. Nuovo J, Melnikow J, Chang D: **Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials.** *JAMA* 2002, **287**(21):2813-2814.
41. Moher D, Jones A, Lepage L: **Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation.** *JAMA* 2001, **285**(15):1992-1995.
42. Huwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, Egger M: **Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality.** *JAMA* 2002, **287**(21):2801-2804.
43. Juni P, Altman DG, Egger M: **Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.** *BMJ* 2001, **323**(7303):42-46.
44. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M: **The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis.** *JAMA* 1999, **282**(11):1054-1060.
45. Rosenberg W, Donald A: **Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving.** *BMJ* 1995, **310**(6987):1122-1126.
46. Zakowski L, Seibert C, VanEyck S: **Evidence-based medicine: answering questions of diagnosis.** *Clin Med Res* 2004, **2**(1):63-69.
47. **Medline (Fact Sheet)** [<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>]
48. Garg AX, Hackam D, Tonelli M: **Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**(1):253-260.
49. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** *BMJ* 1996, **312**(7023):71-72.
50. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: **Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the**

- QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses.** *Lancet* 1999, **354**(9193):1896-1900.
51. Yoshii A, Plaut DA, McGraw KA, Anderson MJ, Wellik KE: **Analysis of the reporting of search strategies in Cochrane systematic reviews.** *J Med Libr Assoc* 2009, **97**(1):21-29.
 52. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** *BMJ* 1997, **315**(7109):629-634.
 53. Souza JP, Pileggi C, Cecatti JG: **Assessment of funnel plot asymmetry and publication bias in reproductive health meta-analyses: an analytic survey.** *Reprod Health* 2007, **4**:3.
 54. Lewis S, Clarke M: **Forest plots: trying to see the wood and the trees.** *BMJ* 2001, **322**(7300):1479-1480.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Artigo

(formatação conforme revista Trials)

**QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS RANDOMIZADOS
TESTANDO ESTRATÉGIAS PARA PROFILAXIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

METHODOLOGICAL QUALITY OF A RANDOMIZED TRIALS TESTING
STRATEGIES FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION IN NON-CARDIAC
SURGERY: A SYSTEMATIC REVIEW

Marcelo Watanabe¹, Otávio Berwanger¹, Bruce B Duncan¹, Cristiane Comparin²,
Michael S Duncan², Rafael Sens², Smile Becker²

¹ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul

² Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

E-mail:
marcelowatanabe@gmail.com

RESUMO

Introdução - Rigor metodológico em estudos embasando estratégias de prevenção de complicações perioperatórias é fundamental para a sua validade.

Objetivo - Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados que visam avaliar estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares.

Estratégia de busca – Buscamos relatos de ensaios clínicos para intervenções profiláticas de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca utilizando Pubmed e o Cochrane Library, bem como nas referências de outras revisões e dos próprios artigos avaliados, até janeiro de 2007, sem restrições da língua de publicação.

Critério de seleção - Ensaios clínicos randomizados para avaliar intervenções para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca.

Extração de dados e análise – Utilizando um formulário padrão, seis revisores, independentemente avaliaram critérios de qualidade, em duplas, nos artigos selecionados. Qualidade metodológica maior foi definida como a presença de dois ou três dos seguintes itens: sigilo da alocação, análise por intenção-de-tratar e avaliação cega de desfechos.

Principais resultados – 84 estudos foram incluídos, do período de junho de 1971 a janeiro de 2007, com um total de 45653 pacientes. O sigilo da lista de alocação foi adequado em 25 (29%), o métodos de randomização, em 54 (64%), e o cegamento de pacientes e do avaliador do desfecho, em 30 (36%) e 34 (41%), respectivamente. A análise foi por intenção-de-tratar em 42 (50%). Perdas foram menores que 20% em 78 (93%). Maior qualidade metodológica foi associada com a publicação pós 1996 porém não houve relação com a presença de resultados favoráveis à intervenção.

Conclusões - Fração importante dos ensaios clínicos publicados carece de qualidade metodológica, abrindo espaço para vieses que podem comprometer os resultados.

ABSTRACT

Background - Methodological rigor in studies evaluating strategies to prevent cardiovascular perioperative complications is essential to their validity.

Objective - To assess the methodological quality of randomized clinical trials having this objective.

Search strategy - Trials of prophylactic interventions to prevent cardiovascular events in non-cardiac surgery were located using Pubmed and the Cochrane Library, as well as through references from the articles evaluated, without limitation of date or language of publication.

Selection criterion - We selected randomized clinical trials presenting this objective.

Data collection and analysis - Using a standard form, six reviewers independently assessed quality criteria, in pairs, in the selected articles. Higher methodologic quality was defined as the presence of two or three of the following items: allocation concealment, intention-to-treat analysis and blinded outcome assessment.

Main results - 84 studies were included, from June 1971 to January 2007, investigating a total of 45,653 patients. Concealment of allocation was adequate in 25 (29%); methods of randomization, in 54 (64%); blinding of patients and evaluators of the outcome, in 30 (36%) and 34 (41%), respectively. Analysis was by intention-to-treat in 42 (50%). Losses were <20% in 78 (93%). Higher methodological quality was associated with the publication after 1996 but there was no association with the presence of positive results.

Conclusions – Methodologic problems were common in clinical trials evaluating strategies for prevention of perioperative cardiovascular complications, leaving room for biases that may compromise their results.

INTRODUÇÃO

As últimas décadas têm sido marcadas por grandes avanços nas técnicas cirúrgicas. Essas melhorias permitiram uma ampliação no número de indicações e de pacientes que podem ser submetidos a este tipo de intervenção. Acompanhando o envelhecimento populacional que tem acontecido no mundo, um maior número de pessoas nas faixas etárias mais avançadas também tem sido contemplado. Esse fato, aliado a fatores como hábitos de vida inadequados, faz com que os desfechos cardiovasculares maiores ainda tenham frequência importante, especialmente no período perioperatório, quando ocorrem múltiplos eventos que podem desencadeá-los; entre eles, o estresse cirúrgico. Estimativas demonstram que aproximadamente 1,23 milhões de pessoas (4% do total dos submetidos à cirurgia) possuam complicações pós-operatórias somente nos Estados Unidos. Aproximadamente um terço destes pacientes possuía doença coronariana ou fatores de risco para aterosclerose conhecidos no momento em que foram submetidos ao procedimento [1-3].

Os desfechos cardiovasculares têm etiologia multifatorial e, por esta razão, diversas intervenções têm sido desenvolvidas tentando bloquear algumas das várias vias consideradas na sua gênese [4-6]. Algumas das abordagens referidas na literatura incluem tanto medicamentos quanto alterações dos cuidados pré, intra e pós-operatórios [7-9].

Apesar do crescimento do número de publicações, as incertezas ainda persistem. Os estudos não seguem um padrão preestabelecido de análise. Não há uniformidade nos desfechos primários a serem analisados e diversos parâmetros utilizados são difíceis de mensurar, como é o caso da dor do infarto agudo do miocárdio no paciente cirúrgico, que pode ser confundida pela dor do trauma operatório ou mascarada pelos medicamentos anestésicos e analgésicos [10-12].

A falta de qualidade metodológica é um ponto que têm recebido atenção especial nos últimos anos. Vários estudos têm apontado para a carência de rigor na elaboração e publicação das pesquisas médicas. Este problema parece abranger todas as especialidades, tanto clínicas quanto cirúrgicas [13-16]. O planejamento incorreto pode levar a uma considerável modificação nos resultados. Entre os pontos considerados pela literatura como essenciais para a realização de um ensaio clínico randomizado itens

como o sigilo da lista de alocação, do uso do princípio por intenção-de-tratar e do cegamento [17-20].

Pelas razões apontadas anteriormente, um panorama geral sobre os ensaios clínicos randomizados produzidos para avaliar estratégias para evitar eventos cardiovasculares em cirurgias não cardíacas pode trazer informações valiosas para fornecer suporte para futuros aprimoramentos. Isto pode ser feito de forma planejada e criteriosa dos mesmos, o que é realizada através da revisão sistemática.[21, 22]

Neste artigo, o objetivo primário foi analisar sistematicamente a qualidade dos ensaios clínicos, julgadas através da verificação, se adequados ou não, dos seguintes itens: métodos de randomização, o sigilo da lista de alocação e cegamento do avaliador do desfecho e avaliar se os estudos mais recentes têm apresentado maior número desses itens em relação ao passado. Secundariamente, mostrar um panorama das características gerais dos estudos e se havia diferenças na proporção de estudos com mais itens de qualidade metodológica entre aqueles com resultado favorável à intervenção em relação àqueles que não a favoreciam.

MÉTODOS

Crterios de Elegibilidade

Foram incluídos artigos originais onde houvesse a descrição, como sendo ensaios clínicos randomizados. Estes deveriam ter como intervenção, qualquer método com o objetivo de diminuir eventos cardiovasculares perioperatórios; em qualquer tipo de paciente, desde que fossem submetidos à cirurgia não cardíaca. Foram incluídos todos os tipos de controle. Como desfecho, poderiam ter qualquer tipo de evento cardiovascular.

Foram excluídos outros desenhos de estudos, como os observacionais e testes diagnósticos, e publicações em duplicatas.

A busca abrangeu publicações até janeiro de 2007 e não houve restrições para língua.

Estratégia de Busca

Nossa busca visou avaliar uma amostra representativa das publicações indexadas na literatura mundial. Para isso, a procura centrou-se na base de dados do Pubmed/Medline e da Cochrane Library (incluindo o Cochrane Database of Systematic reviews, DARE, Central), ampliando-a através da avaliação das referências de outras revisões e dos próprios artigos localizados.

Dentro do Pubmed, a estratégia de busca seguiu os seguintes parâmetros: “(((postoperative) OR (perioperative) OR (intraoperative) OR ("Perioperative Care"[MeSH]) OR ("Postoperative Complications"[MeSH])) AND ((myocardial infarction) OR ("Myocardial Infarction"[MeSH]) OR ("Cerebrovascular Accident"[MeSH]) OR (stroke) OR (cardiac arrest) OR ("Heart Arrest"[MeSH]) OR (cardiovascular mortality))))”. Além disso, utilizaram-se filtros para ensaios clínicos randomizados presentes nos mecanismos de busca.

Após geração de uma lista com os resumos de todos os artigos relevantes, cada um dos estudos foi avaliado independentemente pelos componentes de uma das duplas de avaliadores (C.C./M.D. ou S.B./R.S.). Após verificar se havia critérios para inclusão, conforme o fluxograma da Figura 1, os artigos selecionados foram reavaliados através do texto completo.

Extração e avaliação dos dados

Dois times de dois avaliadores (C.C./M.D. e S.B./R.S.) extraíram os dados de cada artigo. Cada um dos componentes da dupla avaliadora analisou o estudo de forma independente, utilizando uma ficha de coleta de dados padronizada. As duplas foram calibradas através de treinamento prévio ao início do estudo, que consistiu em explicações e discussões sobre cada um dos critérios a serem avaliados e também com a extração dos dados de 10 publicações aleatórias, orientados pelos coordenadores do estudo (O.B. e M.W.). Foram obtidas as informações gerais dos ensaios clínicos bem como dados que pudessem estar relacionados a qualidade metodológica: identificação dos estudos, tipo de cirurgia realizada, as intervenções, revista e data de publicação, tipo e número de desfechos avaliados, tempo de seguimento, método de randomização, sigilo da lista de alocação, cegamento, tamanho da amostra, interrupção precoce do

estudo, perdas pós inclusão de pacientes, análise por intenção-de-tratar, financiamento do estudo e conflitos de interesse. Em relação aos desfechos, consideramos como cardiovasculares maiores a presença de morte, acidente vascular cerebral, angina instável, infarto e insuficiência cardíaca.

Os dados foram posteriormente confrontados e eventuais discordâncias foram resolvidas através de consenso ou, na persistência desta, pelo voto de pesquisador experiente na área (O.B.).

Avaliação da qualidade metodológica

Avaliamos a frequência dos seguintes itens na publicação de um ensaio clínico randomizado: definição de desfecho primário no início do estudo, o método de randomização, método para o sigilo da lista de alocação, o cegamento, cegamento de pacientes e avaliadores de desfecho, se houve interrupção precoce do estudo e a análise por intenção-de-tratar.

Dos itens acima, três indicadores foram escolhidos como parâmetros para indicar a presença de qualidade metodológica: a randomização sigilosa, a análise por intenção-de-tratar e a avaliação cega de desfechos. Alguns estudos, dos quais citamos o de Schulz [23], descrevem o impacto que a inadequação desses itens pode ter nos resultados. Segundo este autor, sem um sigilo adequado da lista de alocação, os efeitos da intervenção tendem a serem superestimados com efeitos de tratamento até 41% maiores que aqueles que usam sigilo adequado. Da mesma forma, para manutenção dos benefícios da randomização, é necessário que todos os participantes do estudo sejam analisados de acordo com o grupo a que foram alocados, pois desistências ou mudanças podem não se dever ao acaso. A avaliação cega dos desfechos também fornece maiores garantias de que não haja vieses que influenciem nos resultados [20]. Nosso estudo quantificou quantos dos 3 itens cada um dos ensaios clínicos possuía.

A randomização foi considerada como adequada caso citasse o uso de tabela de números randômicos ou randomização computadorizada. Casos excepcionais, incluindo outros métodos, como sorteios, foram analisados pelo grupo e, se permitissem randomização, foram considerados adequados.

Quanto a análise por intenção-de-tratar, consideramos adequado quando

houvesse citação no texto e não fossem encontradas informações conflitantes, especialmente na observação do número de pacientes alocados e analisados constantes em fluxogramas ou no texto.

O cegamento dos avaliadores do desfecho foram considerados adequados se citados ou possuísem descrições de métodos que permitissem sua realização de forma adequada.

Além da descrição das frequências dos indicadores de qualidade metodológica, os autores testaram associações entre o número de itens de qualidade metodológica do estudo (variável dependente) e período de publicação anterior ou posterior a 1996. Este corte temporal foi escolhido para identificar se houve diferença na frequência de estudos com maior número de itens de qualidade nos períodos mais recentes. A data de 1996 coincide com o ano em que as recomendações do grupo CONSORT foram publicadas com o intuito de melhorar a publicação científica na área, um fato que pode ter tido impacto sobre a metodologia aplicada nos estudos. Porém, o presente estudo não teve como objetivo estabelecer relações com as recomendações e sim verificar diferenças temporais. Também avaliamos a proporção de estudos com menor número de itens de qualidade metodológica entre aqueles que tiveram resultado favorável à intervenção em relação àqueles que não a favoreciam.

Para identificar o grau de associação, realizamos teste qui quadrado tendo como variável resposta: nível maior de qualidade (quando presentes dois ou três itens de qualidade metodológica) ou nível menor de qualidade (na presença de um ou nenhum item). Para a seleção de variáveis estatisticamente relevantes para o desfecho, adotamos uma significância estatística de 5%.

Não foi realizada uma metanálise, pois este trabalho visou avaliar a qualidade metodológica dos mesmos, não objetivando agrupar dados, já que era esperada uma grande heterogeneidade de tipos de intervenção e de desfechos.

RESULTADOS

Os artigos encontrados foram publicados no período compreendido entre junho de 1971 e janeiro de 2007. A estratégia de busca resultou inicialmente em 1259 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foi realizada a avaliação de texto completo de 93

estudos. Na etapa seguinte, foram excluídos mais 9 artigos por serem redundantes ou não terem critérios de inclusão adequados, totalizando-se 84 ensaios clínicos randomizados (Figura 2).

O número de pacientes nestes ensaios variou de 22 a 13356, com um total de 45878 pacientes avaliados. As principais características dos estudos estão sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

A maior parte, 67 (80%), das publicações ocorreu em revistas de especialidades médicas. Quanto ao tipo de cirurgia estudado, o maior número correspondeu às intervenções em pacientes de cirurgia vascular e ortopédica. Em relação ao suporte financeiro, 35 (42%) não citaram a sua fonte, e o financiamento público o foi a forma mais freqüente, com 23 (28%) dos estudos.

Observando o período de publicação dos artigos, houve um aumento proporcional do número de publicações sobre o tema em períodos mais recentes.

As intervenções encontradas foram a heparina, o AAS associado ou não ao dipiridamol, comparação de tipos de anestesia, otimização do monitoramento por cateter central, diltiazem, metoprolol, atenolol, bisoprolol, cirurgia de revascularização cardíaca, mivazerol, clonidina, angioplastia, enoxaparina, compressão de membros inferiores, femprocoumon, atorvastatina, aquecimento de fluidos, depexamina, iloprost, ketorolac, ticlopidina, ácido tranexâmico, nicorandil, suporte ventilatório e logiparina.

Quanto aos itens referentes à qualidade metodológica (Tabela 3), o método de randomização foi adequado em 54 (64%). A randomização computadorizada foi o mais utilizado, encontrada em 24 (28%). O sigilo da lista de alocação foi adequado em 25 estudos (29%), garantido, em sua maior freqüência, 15 estudos (18%), através de controle por central de randomização independente.

O sigilo da lista de alocação e o cegamento de pacientes e avaliadores de desfecho foram descritos como adequados em menos da metade dos estudos. A análise por intenção de tratar foi descrita em apenas 42 (50%) dos ensaios clínicos. Perdas maiores que 20% foram vistos em 6 (7%) estudos.

O desfecho primário, definido a priori em 75 (89%), incluiu somente eventos cardiovasculares maiores em 55 (66%). Nos demais, desfechos substitutos foram utilizados.

Em relação à inferência estatística, houve uma mediana de 96 pacientes no grupo intervenção e de 65 no grupo controle, com a média de 40,6 eventos por estudo. O risco relativo estava descrito em 64 (76%) estudos; 18 (21%) reportaram também o intervalo

de confiança e somente 5 (6%) o número necessário para tratar (NNT).

Não houve descrição de cálculo de tamanho de amostra em 35 (42%) dos estudos.

Em relação aos 15 (18%) estudos que relataram interrupção precoce, 3 tiveram seu término por benefício, 3 por dano e 9 não descreveram a justificativa para a interrupção. Um grupo independente foi o responsável por 8 interrupções, um comitê executivo por 3, e um patrocinador por 1. Em 3 não houve registro do responsável pela decisão. Em nenhum dos casos acima, houve descrição de que a análise dos resultados do estudo tenha levado em consideração essa interrupção precoce.

Em relação aos conflitos de interesse, potenciais conflitos foram apresentados em 14 (17%), foi descrito que não houve conflitos em 12 (14%), e o assunto não foi mencionado em 58 (69%),

Como vemos na tabela 04, ao analisarmos o período de publicação, observamos uma proporção maior de estudos com somente um ou nenhum item de qualidade metodológica no período anterior a 1996 em relação aos estudos mais recentes (OR = 5,32, IC95% 5,29 – 5,35).

Quando analisados em relação à presença ou não de resultados com medidas de efeito que favoreçam a intervenção, conforme tabela 05, não detectamos diferenças significativas na proporção de estudos com menor número de itens de qualidade metodológica (um ou nenhum) do grupo que não reportou resultados favoráveis em relação ao grupo onde isso ocorreu (OR=0.910 IC95% 0.377 - 2.197).

DISCUSSÃO

Realizamos uma busca sistemática dos ensaios clínicos sobre condutas de prevenção de eventos cardiovasculares em cirurgias não cardíacas com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica da produção científica, neste tema, até o momento. Tal análise se faz importante pelo aumento da sua freqüência em uma população ainda bastante vulnerável [24].

Os resultados mostram que há amplo espaço para melhorias. A proporção de estudos com ausência de critérios de qualidade metodológica foi significativa. Itens como a randomização sigilosa, a análise por intenção-de-tratar e a avaliação cega de desfechos são sabidamente indicadores de qualidade metodológica [20, 23]. Nosso

estudo demonstrou que uma grande parcela dos estudos ainda carecia de relato do cumprimento destes itens.

Relatado em nossa descrição dos resultados, chama a atenção a interrupção precoce, realizada por 15 (18%) estudos, pois trata-se de um fato que pode enviesar a análise dos resultados, especialmente se forem motivados por benefício. Ao analisarmos resultados com número de eventos aquém do planejado, poderemos fazer inferências que não correspondem à realidade, podendo mostrar grandes efeitos do tratamento, porém irreais e resultantes das variações aleatórias que podem ocorrer em estudos não completados como planejado [25].

Nosso estudo não demonstrou que ensaios clínicos com resultados favoráveis à intervenção tenham, de modo significativo, maior proporção de estudos com menor número de itens de qualidade metodológica. A literatura mostra que há uma tendência a ocorrência deste fenômeno, por superestimar resultados como discutimos previamente [13, 14]. Talvez uma amostra com maior número de ensaios seja necessária em um estudo posterior.

Apesar desses dados, parece haver uma melhoria no relato e na realização dos ensaios clínicos na área com o passar do tempo. Ao analisar pesquisas mais recentes, comparadas com as do período prévio, tivemos uma diferença estatística significativa, demonstrando maior número dos parâmetros que consideramos adequados. A própria normatização feita pelo CONSORT, apesar de orientar especificamente a publicação, pode estar contribuindo para melhoria do que vem sendo produzido. Há estudos que demonstram a relação positiva que existe entre qualidade do relato e do estudo em si, possivelmente por apresentar regras que explicitam o próprio modo de desenhá-lo [26, 27].

Limitações

O uso da estratégia de revisão sistemática permite confiança no sumário gerado pelos dados coletados. Há, porém, diversas limitações. Nossos dados refletem a qualidade dos estudos como um todo, não podendo ser utilizados para inferir sobre estudos individualmente. Além disso, a descrição incompleta dos elementos necessários para julgar qualidade pode ter levado a uma avaliação pior do que o que aconteceu na realidade.

Na investigação de associações, utilizamos somente 3 critérios para julgar da qualidade metodológica. Não há consenso sobre vários itens que são descritos na

literatura. Estes utilizados por nós são sabidamente relacionados ao resultado, tornando as medidas de efeito irreais. Alguns estudos tentaram produzir escores com múltiplos dados coletados, mas os resultados têm sido bastante discordantes entre si e, tornando inexistente um modelo perfeito [28, 29].

Nossa estratégia não contemplou toda a literatura disponível, visto que nem todos os mecanismos de busca foram utilizados. Especificamente, não utilizamos EMBASE. No entanto, muitos estudos detectáveis por EMBASE, mas não por Pubmed, são apenas relatos resumidos apresentados em congressos. Tais resumos, especialmente os mais velhos, dificilmente teriam dados suficientes para permitir classificação em muitos dos itens avaliados. Além disso, a principal razão para mantermos nossa visão sobre os resultados é que, como a grande maioria dos estudos identificados foi publicada em revistas indexadas, acreditamos que são de melhor qualidade metodológica do que representaria a população total dos estudos. Sendo assim, se há viés em nossa análise, deve representar um cenário melhor que o todo. Portanto, vieses de nossa análise poderiam subestimar as falhas dos ensaios clínicos já realizados, reforçando a importância da busca por melhorias no planejamento das pesquisas.

CONCLUSÕES

Nossos achados reforçam a necessidade de aprimorar a qualidade e o relato de ensaios clínicos no desenvolvimento de estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgias não cardíacas. Quando bem desenhados e executados, os ensaios clínicos randomizados representam a melhor evidência sobre a eficácia de intervenções de saúde. Porém, quando a abordagem metodológica é incorreta, podem relatar benefícios não verídicos. Ainda necessitamos de aprimoramento da qualidade do que se tem produzido para minimizar o risco de utilizarmos condutas para a prevenção de complicações cardiovasculares perioperatórias baseados em inferências inadequadas. A adequada alocação dos indivíduos, randomização e o cegamento são critérios bem estabelecidos e necessários para que haja validade nos resultados. Com a padronização e normatização de publicações de ensaios clínicos, bem como com análises de qualidade como a nossa que alertam da falta de registro de itens fundamentais em boa parte do que é publicado, espera-se que o cuidado na realização dos mesmos seja intensificado.

Da mesma forma que não há bom senso em expor pacientes a intervenções com

comprovado efeito prejudicial, não é ético submetê-los a experimentos cujos resultados não terão validade.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Grayburn PA, Hillis LD: **Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy.** *Annals of internal medicine* 2003, **138**(6):506-511.
2. Mathers CD, Loncar D: **Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.** *PLoS medicine* 2006, **3**(11):e442.
3. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: **Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2005, **53**(3):424-429.
4. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W: **Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins.** *British journal of anaesthesia* 1997, **78**(4):386-390.
5. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk.** *Cmaj* 2005, **173**(6):627-634.
6. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, Thomas JM: **The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery.** *Annals of internal medicine* 1993, **118**(7):504-510.
7. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW: **Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients.** *Chest* 2006, **130**(2):584-596.
8. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M: **Coronary stents and noncardiac surgery.** *Circulation* 2007, **116**(16):e378-382.
9. Stevens RD, Burri H, Tramer MR: **Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review.** *Anesthesia and analgesia* 2003, **97**(3):623-633.
10. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ: **Unrecognized myocardial infarction.** *Annals of internal medicine* 2001, **135**(9):801-811.
11. Mangano DT, Goldman L: **Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease.** *The New England journal of medicine* 1995, **333**(26):1750-1756.
12. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA *et al*: **ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).** *Journal of the American College of Cardiology* 2002, **39**(3):542-553.
13. 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):125-128.
14. Bath FJ, Owen VE, Bath PM: **Quality of full and final publications reporting acute stroke trials: a systematic review.** *Stroke* 1998, **29**(10):2203-2210.

15. Altman DG: **Poor-quality medical research: what can journals do?** *JAMA* 2002, **287**(21):2765-2767.
16. Jacquier I, Boutron I, Moher D, Roy C, Ravaud P: **The reporting of randomized clinical trials using a surgical intervention is in need of immediate improvement: a systematic review.** *Ann Surg* 2006, **244**(5):677-683.
17. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA: **Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study.** *BMJ* 2008, **336**(7644):601-605.
18. Viera AJ, Bangdiwala SI: **Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking.** *Fam Med* 2007, **39**(2):132-137.
19. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC: **Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials.** *Int J Epidemiol* 2007, **36**(4):847-857.
20. Montori VM, Guyatt GH: **Intention-to-treat principle.** *CMAJ* 2001, **165**(10):1339-1341.
21. Garg AX, Hackam D, Tonelli M: **Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**(1):253-260.
22. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** *BMJ* 1996, **312**(7023):71-72.
23. 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):408-412.
24. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review.** *CMAJ* 2005, **173**(7):779-788.
25. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM *et al*: **Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review.** *JAMA* 2005, **294**(17):2203-2209.
26. Egger M, Juni P, Bartlett C: **Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials.** *JAMA* 2001, **285**(15):1996-1999.
27. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T: **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration.** *Annals of internal medicine* 2001, **134**(8):663-694.
28. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M: **The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis.** *JAMA* 1999, **282**(11):1054-1060.
29. Juni P, Altman DG, Egger M: **Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.** *BMJ* 2001, **323**(7303):42-46.
30. Amar D, Roistacher N, Rusch VW, Leung DH, Ginsburg I, Zhang H, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Ginsberg RJ: **Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, **120**(4):790-798.
31. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, Winston C, Mark DB, Brooks MM, Eagle KA: **Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery**

- or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI).** *Am J Med* 2001, **110**(4):260-266.
32. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, Chan V, Girard M: **The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty.** *Anesth Analg* 1997, **84**(4):715-722.
 33. Becquemin JP: **Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie.** *N Engl J Med* 1997, **337**(24):1726-1731.
 34. Beisaw NE, Comerota AJ, Groth HE, Merli GJ, Weitz HH, Zimmerman RC, Diserio FJ, Sasahara AA: **Dihydroergotamine/heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A controlled, prospective, randomized multicenter trial.** *J Bone Joint Surg Am* 1988, **70**(1):2-10.
 35. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE: **Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial.** *Ann Surg* 1997, **226**(3):229-236; discussion 236-227.
 36. Bode RH, Jr., Lewis KP, Zarich SW, Pierce ET, Roberts M, Kowalchuk GJ, Satwicz PR, Gibbons GW, Hunter JA, Espanola CC: **Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia.** *Anesthesiology* 1996, **84**(1):3-13.
 37. Bohner H, Kindgen-Milles D, Grust A, Buhl R, Lillotte WC, Muller BT, Muller E, Furst G, Sandmann W: **Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial.** *Langenbecks Arch Surg* 2002, **387**(1):21-26.
 38. Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M, Marsicano M, Prampolini F, Ornaghi M, Sternjakob S *et al*: **Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, **23**(5):445-451.
 39. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U: **Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, **71**(6):471-475.
 40. Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW: **A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients.** *Am J Surg* 1997, **174**(2):143-148.
 41. Caramella JP, Goursot G, Carcone B, Desmonts JM, Fagnoli JM, Marty J, Cazor JL, Elkik F: **[Prevention of per- and postoperative myocardial ischemia in non-cardiac surgery by intravenous diltiazem].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1988, **7**(3):245-250.
 42. Casati V, Sandrelli L, Speziali G, Calori G, Grasso MA, Spagnolo S: **Hemostatic effects of tranexamic acid in elective thoracic aortic surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, **123**(6):1084-1091.
 43. Bohm M, Maack C, Wehrlen-Grandjean M, Erdmann E: **Effect of bisoprolol on perioperative complications in chronic heart failure after surgery (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)).** *Z Kardiol* 2003, **92**(8):668-676.

44. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA: **Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group.** *J Bone Joint Surg Am* 1994, **76**(1):3-14.
45. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, Yates H, Rock P, Parker SD, Perler BA *et al*: **Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.** *Anesthesiology* 1993, **79**(3):422-434.
46. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP *et al*: **Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators.** *Lancet* 1999, **353**(9171):2179-2184.
47. **Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs dextran 70. The prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. The Danish Enoxaparin Study Group.** *Arch Intern Med* 1991, **151**(8):1621-1624.
48. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, Norgaard P, Fruergaard K, Bestle M, Vedelsdal R *et al*: **Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial.** *BMJ* 2006, **332**(7556):1482.
49. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG: **Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis.** *Plast Reconstr Surg* 2003, **112**(6):1534-1539.
50. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B: **Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial.** *J Vasc Surg* 2004, **39**(5):967-975; discussion 975-966.
51. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, Grass JA, Sakima NT, Gorman R, Achuff SC *et al*: **Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery.** *Anesthesiology* 2001, **95**(5):1054-1067.
52. Ehresmann U, Alemany J, Loew D: **[Use of acetylsalicylic acid in the prevention of re-occlusion following revascularization interventions. Results of a double-blind long term study].** *Med Welt* 1977, **28**(26):1157-1162.
53. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey JF *et al*: **Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis.** *Anesth Analg* 1994, **79**(6):1133-1140.
54. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I: **Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT).** *Anesthesiology* 1999, **91**(4):951-961.

55. Eriksson BI, Zachrisson BE, Teger-Nilsson AC, Risberg B: **Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin in total hip replacement.** *Br J Surg* 1988, **75**(11):1053-1057.
56. Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN: **Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, **13**(4):394-397.
57. Faghri PD, Van Meerdervort HF, Glaser RM, Figoni SF: **Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty.** *IEEE Trans Rehabil Eng* 1997, **5**(1):62-69.
58. **Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial.** *Lancet* 2000, **355**(9201):346-351.
59. Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, Walker PM, Glynn MF, Houle S: **Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans.** *J Neurosurg* 1985, **63**(5):693-698.
60. Fleron MH, Weiskopf RB, Bertrand M, Mouren S, Eyraud D, Godet G, Riou B, Kieffer E, Coriat P: **A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery.** *Anesth Analg* 2003, **97**(1):2-12, table of contents.
61. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, Stulberg BN, Ayers DC, Rosenberg A, Kessler C *et al*: **Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin.** *J Bone Joint Surg Am* 1997, **79**(9):1365-1372.
62. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C: **Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial.** *JAMA* 1997, **277**(14):1127-1134.
63. Godet G, Coriat P, Baron JF, Bertrand M, Diquet B, Sebag C, Viars P: **Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous diltiazem: a randomized trial versus placebo.** *Anesthesiology* 1987, **66**(2):241-245.
64. Kretschmer G, Wenzl E, Schemper M, Polterauer P, Ehringer H, Marcosi L, Minar E: **Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery.** *Lancet* 1988, **1**(8589):797-799.
65. Garcia-Guasch R, Llubia C, Preciado MJ, Costa A, Sust M, Vidal F: **[Diltiazem compared with placebo in the prevention of myocardial ischemia during non-cardiac surgery].** *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998, **45**(10):409-415.
66. Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, Barber GG, Cole CW, Hajjar G, McPhail NV, Ruddy TD, Stark R, Boisvert D: **Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia.** *Can J Anaesth* 1996, **43**(8):769-777.
67. Goldman MD, McCollum C: **A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoropopliteal grafts.** *Vascular and Endovascular Surgery* 1984, **18**(4):217-221.
68. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R: **The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial.** *Am Heart J* 2006, **152**(5):983-990.

69. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, DeSanctis RW: **Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement.** *N Engl J Med* 1977, **297**(23):1246-1249.
70. Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW: **High and low-dose aspirin prophylaxis against venous thromboembolic disease in total hip replacement.** *J Bone Joint Surg Am* 1982, **64**(1):63-66.
71. Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW: **Prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily.** *J Bone Joint Surg Am* 1985, **67**(1):57-62.
72. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW: **Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement.** *J Bone Joint Surg Am* 1974, **56**(8):1552-1562.
73. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B *et al*: **Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study.** *Am J Transplant* 2005, **5**(12):2929-2936.
74. Hui AC, Heras-Palou C, Dunn I, Triffitt PD, Crozier A, Imeson J, Gregg PJ: **Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement.** *J Bone Joint Surg Br* 1996, **78**(4):550-554.
75. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D *et al*: **A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation.** *N Engl J Med* 1993, **329**(19):1370-1376.
76. Huo MH, Salvati EA, Sharrock NE, Brien WW, Sculco TP, Pellicci PM, Mineo R, Go G: **Intraoperative heparin thromboembolic prophylaxis in primary total hip arthroplasty. A prospective, randomized, controlled, clinical trial.** *Clin Orthop Relat Res* 1992(274):35-46.
77. de Donato G, Gussoni G, Andreozzi GM, Bonizzoni E, Mazzone A, Odero A, Paroni G, Setacci C, Settembrini P, Veglia F *et al*: **The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the italian society for vascular and endovascular surgery.** *Ann Surg* 2006, **244**(2):185-193.
78. Fleisher LA, Newman MF, St Aubin LB, Cropp AB, Billing CB, Bonney S, Mackey WC, Poldermans D, Corbalan R, Pereira AH *et al*: **Efficacy of zoniopride, an Na/H exchange ion inhibitor, for reducing perioperative cardiovascular events in vascular surgery patients.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005, **19**(5):570-576.
79. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemeh J: **Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin.** *Ann Intern Med* 1991, **114**(7):545-551.
80. Leyvraz P, Bachmann F, Bohnet J, Breyer HG, Estoppey D, Haas S, Hochreiter J, Jakubek H, Mair J, Sorensen R *et al*: **Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine.** *Br J Surg* 1992, **79**(9):911-914.

81. Lindgren L, Lepantalo M, von Knorring J, Rosenberg P, Orko R, Scheinin B: **Effect of verapamil on right ventricular pressure and atrial tachyarrhythmia after thoracotomy.** *Br J Anaesth* 1991, **66**(2):205-211.
82. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D: **Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial.** *Stroke* 1993, **24**(8):1125-1128.
83. Lipszyc M, Engelman E: **Clonidine does not prevent myocardial ischemia during noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 1991, **75**(3A):1.
84. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, Serrano P, Sanches HS, Spegiorin MA, Queiroz MM *et al*: **Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141].** *Crit Care* 2006, **10**(3):R72.
85. Loew D: **[THE German multicenter double blind study on the prevention of thrombosis with ASA].** *Med Welt* 1976, **27**(28):1374-1376.
86. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: **Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.** *N Engl J Med* 1996, **335**(23):1713-1720.
87. Matot I, Oppenheim-Eden A, Ratrot R, Baranova J, Davidson E, Eylon S, Peyser A, Liebergall M: **Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia.** *Anesthesiology* 2003, **98**(1):156-163.
88. Matot I, Kuras Y, Kramer MR: **Effect of clonidine premedication on haemodynamic responses to fiberoptic bronchoscopy.** *Anaesthesia* 2000, **55**(3):269-274.
89. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R: **Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial.** *J Vasc Surg* 1991, **13**(1):150-161; discussion 161-152.
90. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B *et al*: **Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery.** *N Engl J Med* 2004, **351**(27):2795-2804.
91. **Perioperative symptholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. McSPI--Europe Research Group.** *Anesthesiology* 1997, **86**(2):346-363.
92. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich DL, Silverstein JH: **Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 1999, **91**(6):1674-1686.
93. Van Mieghem W, Tits G, Demuyneck K, Lacquet L, Deneffe G, Tjandra-Maga T, Demedts M: **Verapamil as prophylactic treatment for atrial fibrillation after lung operations.** *Ann Thorac Surg* 1996, **61**(4):1083-1085; discussion 1086.
94. **Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial.** *Lancet* 2000, **355**(9212):1295-1302.
95. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR: **Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial.** *J Vasc Surg* 2005, **41**(4):602-609.

96. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Paelinck B, van de Ven LL, Scheffer MG, Trocino G, Vigna C, Baars HF *et al*: **Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery.** *Eur Heart J* 2001, **22**(15):1353-1358.
97. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C *et al*: **The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group.** *N Engl J Med* 1999, **341**(24):1789-1794.
98. **RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. RD Heparin Arthroplasty Group.** *J Bone Joint Surg Am* 1994, **76**(8):1174-1185.
99. Rogers PH, Walsh PN, Marder VJ, Bosak GC, Lachman JW, Ritchie WG, Oppenheimer L, Sherry S: **Controlled trial of low-dose heparin and sulfinpyrazone to prevent venous thromboembolism after operation on the hip.** *J Bone Joint Surg Am* 1978, **60**(6):758-762.
100. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA *et al*: **The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.** *Anesthesiology* 1993, **79**(3):435-443.
101. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S: **Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump.** *J Bone Joint Surg Br* 1994, **76**(4):579-583.
102. Sbarigia E, DarioVizza C, Antonini M, Speciale F, Maritti M, Fiorani B, Fedele F, Fiorani P: **Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial.** *J Vasc Surg* 1999, **30**(1):131-138.
103. Smith JS, Roizen MF, Cahalan MK, Benefiel DJ, Beaupre PN, Sohn YJ, Byrd BF, Schiller NB, Stoney RJ, Ehrenfeld WK *et al*: **Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia.** *Anesthesiology* 1988, **69**(6):846-853.
104. Stuhmeier KD, Mainzer B, Sandmann W, Tarnow J: **Isoflurane does not increase the incidence of intraoperative myocardial ischaemia compared with halothane during vascular surgery.** *Br J Anaesth* 1992, **69**(6):602-606.
105. Stone MD, Wilson RJ, Cross J, Williams BT: **Effect of adding dopexamine to intraoperative volume expansion in patients undergoing major elective abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2003, **91**(5):619-624.
106. Stuhmeier KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J: **Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery.** *Anesthesiology* 1996, **85**(4):706-712.
107. Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, Yasuda K, Makita K: **Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2001, **86**(3):332-337.
108. Thompson JF, Mullee MA, Bell PR, Campbell WB, Chant AD, Darke SG, Jamieson CW, Murie J, Parvin SD, Perry M *et al*: **Intraoperative**

- heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: a Joint Vascular Research Group study.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, **12**(1):86-90.
109. Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, Klicks R, Voorwinde A, Ultee JM, Van Duijn H: **Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid--a prospective double-blind placebo controlled randomised trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, **29**(2):156-161.
110. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, Boisvert DM, Kardatzke D: **Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 2004, **101**(2):284-293.
111. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT: **Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group.** *Anesthesiology* 1998, **88**(1):7-17.
112. Johnson WC, Williford WO: **Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study.** *J Vasc Surg* 2002, **35**(3):413-421.
113. Park WY, Thompson JS, Lee KK: **Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study.** *Ann Surg* 2001, **234**(4):560-569; discussion 569-571.

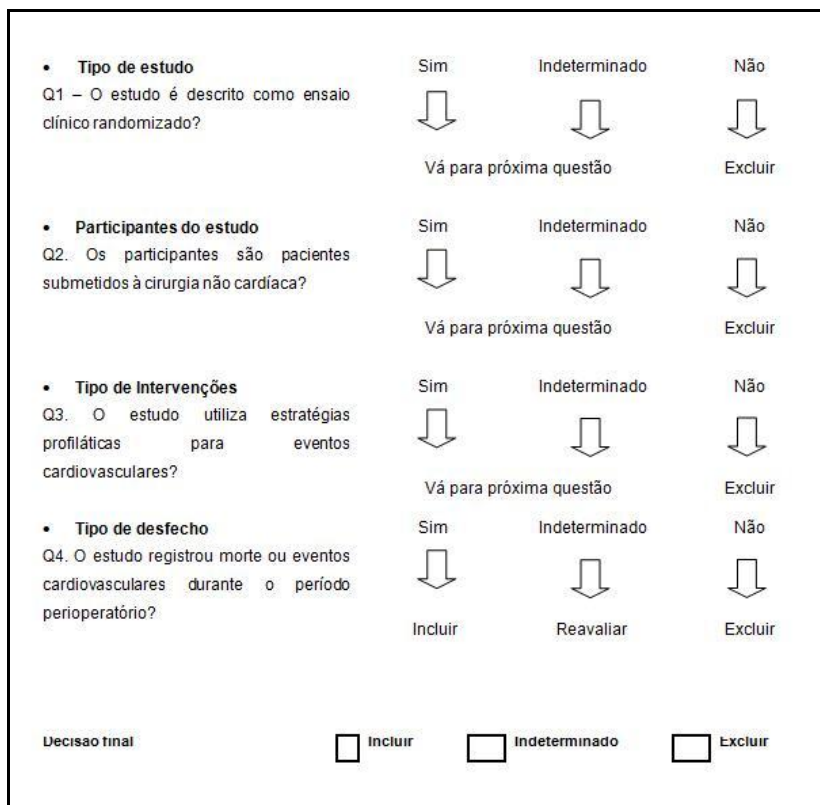


Figura 01 - Fluxograma para Avaliação de Elegibilidade do Estudo

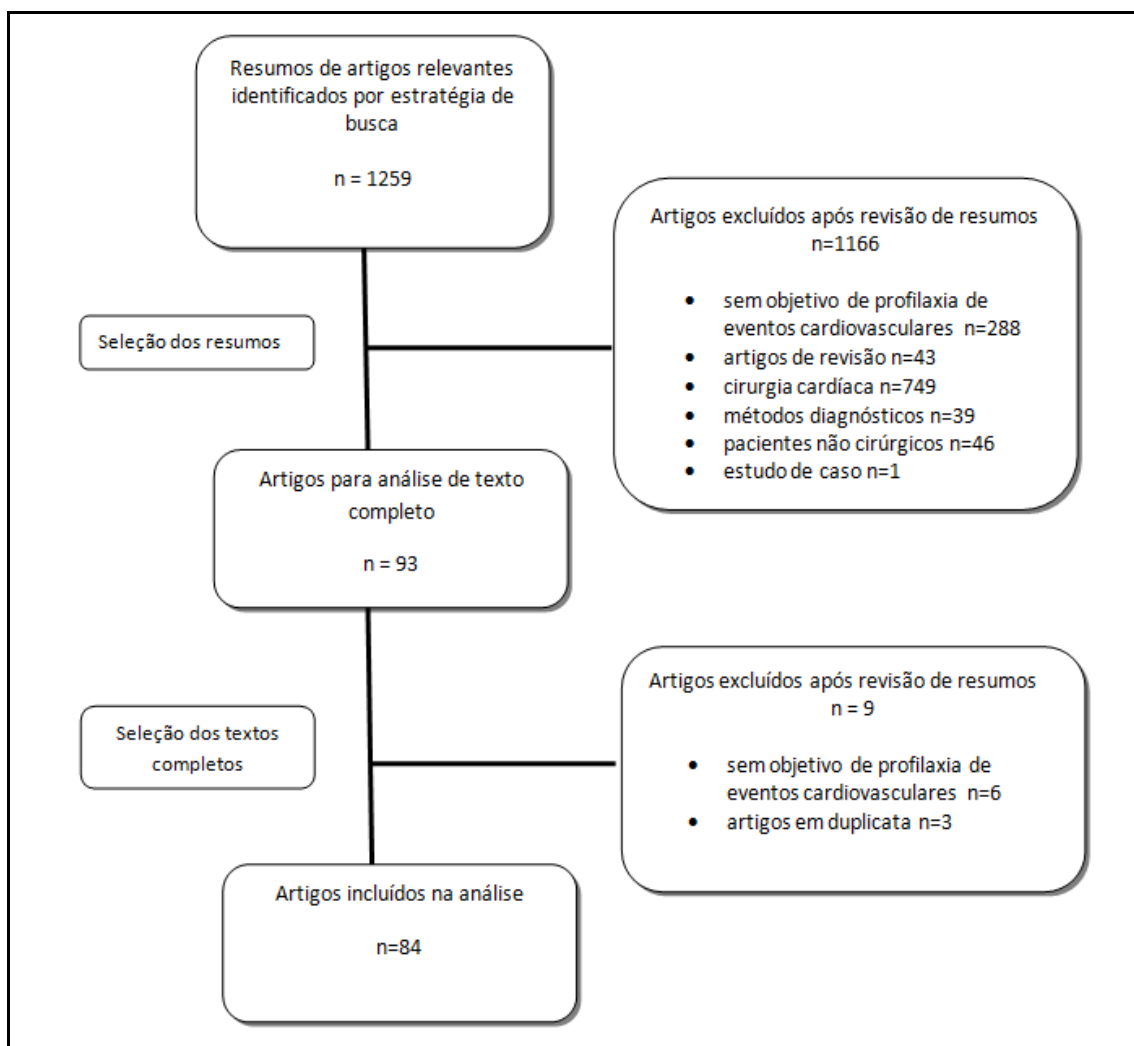


Figura 02. Identificação dos ensaios clínicos randomizados sobre estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgias não cardíacas.

Tabela 01. Sumário dos ensaios clínicos incluídos para avaliação de estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca

Referência	ano	Intervenções	Tipo de cirurgia	Desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes	Desfechos substitutos	Total de pacientes	Financiamento privado e público
AMAR D [30]	2.000	Diltiazem vs placebo	torácica		Arritmia cardíaca	330	Organização sem fins lucrativos/governamental
BARI [31]	2.001	cirurgia de revascularização cardíaca vs angioplastia	todas as não cardíacas	0,1,4		501	Organização sem fins lucrativos/governamental
BEATTIE [32]	1.997	Ketorolac vs placebo	ortopédica			174	Empresa com fins lucrativos
BECQUEMIN T P [33]	1.997	Ticlopidina vs placebo	vascular		Patência do enxerto	243	Empresa com fins lucrativos
BEISAW NE [34]	1.988	Heparina com mesilato de dihidroergotamina vs placebo	ortopédica	6		148	Empresa com fins lucrativos
BENDER JS [35]	1.997	Catéter de artéria pulmonar préoperatório vs colocação se indicado	vascular	0,1,4,5	sepsis, complicações gastrointestinais, arritmia cardíaca	104	Indeterminado
BODE RH [36]	1.996	Anestesia geral vs epidural vs peridural	vascular	0,1,3,4,5		423	Indeterminado
BOHNER M [37]	2.002	Cuidados padrões vs cuidados padrões com CPAP nasal	vascular			204	Indeterminado
BONAZZI [38]	2.002	otimização guiado por catéter de artéria pulmonar vs tratamento convencional	vascular	4,5,6		100	Indeterminado
BORSTAD E [39]	1.992	Heparina de baixo peso molecular vs heparina não fracionada	ginecológica	0,3,6		141	Indeterminado
BUSH RL [40]	1.997	Transfusões para manter hemoglobina = 10g/dL vs 9g/dL	vascular	0,1,4	Isquemia miocárdica	99	Indeterminado
CARAMELLA JP [41]	1.988	Diltiazem vs placebo	todas as não cardíacas	4	Isquemia miocárdica	66	Indeterminado
CASATI V [42]	2.002	Ác. Tranexâmico vs solução salina	vascular	6		60	Indeterminado
CIBIS II [43]	2.003	Bisoprolol vs placebo	todas as não cardíacas	0,1		128	Empresa com fins lucrativos
COLWELL CW [44]	1.994	Enoxaparina vs heparina	ortopédica	6		610	Financiamento privado e público
CHRISTOPHERSON R [45]	1.993	Anestesia epidural seguido por analgesia epidural vs anestesia geral seguido por analgesia intravenosa controlada pelo paciente	vascular	0,1,3,4	Isquemia miocárdica	100	Organização sem fins lucrativos/governamental
D WAYNE TAYLOR [46]	1.999	AAS 81mg vs 325mg vs 650mg vs 1300mg	vascular	0,1,2,4		2.849	Financiamento privado e público
DANISH ENOXAPARIN [47]	1.991	Enoxaprina vs Dextran 70	ortopédica	6		219	Indeterminado
DIPOM [48]	2.006	metoprolol vs placebo	todas as não cardíacas	0,1,3,4,5		921	Financiamento privado e público
DISA JJ [49]	2.003	Dextran por 48h vs Dextran por 120h vs AAS	vascular	4,5	Pneumonia, derrame pleural e edema pulmonar	100	Indeterminado
DURAZZO AE [50]	2.004	Atorvastatina vs placebo	vascular	1,2,3,4		100	Organização sem fins lucrativos/governamental

Referência	ano	Intervenções	Tipo de cirurgia	Desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes	Desfechos substitutos	Total de pacientes	Financiamento privado e público
EDWARD J NORRIS [51]	2.001	Anestesia geral vs anestesia geral com com anestesia epidural	vascular		Tempo de permanência hospitalar	168	Indeterminado
EHRESMANN U [52]	1.977	AAS vs placebo	vascular		Reoclusão vascular	428	Empresa com fins lucrativos
ELLIS J E [53]	1.994	Clonidina vs placebo	todas as não cardíacas	4		61	Organização sem fins lucrativos/governamental
EMIT [54]	1.999	Mivazerol vs placebo	todas as não cardíacas	0,1,4		1.897	Empresa com fins lucrativos
ERIKSSON [55]	1.988	Heparina de baixo peso molecular vs Dextran 70	ortopédica	6		98	Organização sem fins lucrativos/governamental
FEARN SJ [56]	1.997	Reversão da heparina com protamina ou não reversão	vascular		Hematoma pós operatório	64	Indeterminado
FAGHRI [57]	1.997	Compressão sequencial vs estimulação elétrica de extremidades	ortopédica			30	Indeterminado
FANGELDER MJD [58]	2.000	Femprocoumon ou Acenocoumarol vs AAS	vascular			2.690	Organização sem fins lucrativos/governamental
FINDLAY J M [59]	1.985	Aspirina com dipiridamol vs placebo	vascular		Contagem de plaquetas marcadas	22	Indeterminado
FLERON MH [60]	2.003	Anestesia geral vs anestesia geral com opióide intratecal	vascular	0,1,4,5	Insuficiência respiratória e renal, arritmias cardíacas	217	Organização sem fins lucrativos/governamental
FRANCIS CW [61]	1.997	Warfarina vs Deltaparina	ortopédica	6		580	Financiamento privado e público
FRANK SM [62]	1.997	Cuidados com temperatura rotineiros vs aquecimento suplementar	torácica	3,4,6		300	Financiamento privado e público
G GODET [63]	1.987	Diltiazem intravenoso vs placebo	vascular			30	Indeterminado
KRETSCHMER G [64]	1.988	Femprocoumon vs não uso de Femprocoumon	vascular	0,1		119	Indeterminado
GARCIAGUASCH R [65]	1.998	Diltiazem vs placebo	todas as não cardíacas		Isquemia miocárdica	60	Indeterminado
GARNETT RL [66]	1.996	Anestesia geral e epidural combinada com analgesia epidural pós operatória vs anestesia geral seguido por analgesia pós operatória intravenosa	vascular	0,1,3,4,5		99	Organização sem fins lucrativos/governamental
GOLDMAN M [67]	1.984	AAS com Dipiridamol vs placebo	vascular		Patência do enxerto	53	Indeterminado
H YANG [68]	2.004	metoprolol vs placebo	vascular	1,3,4,5,6		497	Indeterminado
HARRIS WH [69]	1.985	AAS 1,2g dia vs AAS 0,3g/dia vs compressão de pernas e coxas	ortopédica	6		135	Financiamento privado e público
HARRIS WH [70]	1.977	AAS vs placebo	ortopédica			95	Organização sem fins lucrativos/governamental
HARRIS WH [71]	1.982	AAS 3,6g/dia vs 1,2g/dia	ortopédica	6		182	Organização sem fins lucrativos/governamental
HARRIS WH [72]	1.974	AAS vs warfarina vs Dextran vs heparina	ortopédica	6		187	Financiamento privado e público

Referência	ano	Intervenções	Tipo de cirurgia	Desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes	Desfechos substitutos	Total de pacientes	Financiamento privado e público
HOLDAAS H [73]	2.005	Fluvastatina vs placebo	transplante renal	1,4,6		1.652	Empresa com fins lucrativos
HUI [74]	1.996	Compressão por meias acima do joelho vs abaixo do joelho vs ausência de meias	ortopédica	6		177	Empresa com fins lucrativos
HULL [75]	1.993	Logiparina vs warfarina sódica	ortopédica	6		1.436	Financiamento privado e público
		Heparina 1000U no início da cirurgia seguido por 500U a cada 30 min, 1000 U iniciais seguido por infusão contínua com elevação da anticoagulação a 30 a 50% do basal, 1000U antes do deslocamento de coxa e 500U antes do preparo do canal femoral vs solução salina	ortopédica	6		286	Indeterminado
HUO MH [76]	1.992				Amputação de extremidades	300	Financiamento privado e público
ILAILL [77]	2.006	iloprost intra-arterial vs placebo	vascular			824	Empresa com fins lucrativos
FLEISHER LA [78]	2.005	Zoniporide vs placebo	vascular	0,1,4,5	Arritmia cardíaca	665	Organização sem fins lucrativos/governamental
LEVINE MN [79]	1.991	Enoxaparina vs heparina	ortopédica	6		309	Empresa com fins lucrativos
LEYVRAZ [80]	1.992	Lomoparan vs heparina com dihidroergotamina	ortopédica	6		25	Organização sem fins lucrativos/governamental
LINDGREN L [81]	1.991	Verapamil vs solução salina	torácica			232	Organização sem fins lucrativos/governamental
LINDBLAD B [82]	1.993	AAS vs placebo	vascular	2		40	Indeterminado
LIPSZYC M [83]	1.991	Clonidina vs placebo	vascular			50	Indeterminado
LOBO SM [84]	2.006	otimização guiado por catéter de artéria pulmonar vs fluidos e dobutamina	todas as não cardíacas	0,1		1.037	Empresa com fins lucrativos
LOEW D [85]	1.976	AAS vs placebo	todas as não cardíacas	6	Tromboflebite	200	Organização sem fins lucrativos/governamental
MANGANO DT [86]	1.996	Atenolol vs placebo	todas as não cardíacas	0,1		68	Indeterminado
MATOT [87]	2.003	Cuidados analgésicos comuns vs infusão epidural contínua de anestésico local e opióide	ortopédica	1,3,4,5	Instabilidade hemodinâmica	36	Organização sem fins lucrativos/governamental
MATOT [88]	2.000	Clonidina vs placebo	laringobrônquica	4		549	Financiamento privado e público
MCCOLLUM [89]	1.991	AAS com Dipiridamol vs placebo	vascular	2,4	Falha do enxerto	510	Organização sem fins lucrativos/governamental
MCFALLS [90]	2.004	Revascularização coronariana vs nenhuma intervenção	vascular	0,1		300	Financiamento privado e público
					Instabilidade hemodinâmica com necessidade de medicamentos		
MCSPI [91]	1.997	Mivazerol vs placebo	todas as não cardíacas				

Referência	ano	Intervenções	Tipo de cirurgia	Desfechos cardiovasculares clinicamente relevantes	Desfechos substitutos	Total de pacientes	Financiamento privado e público
MICHAEL ZAUGG [92]	1.999	Atenolol pré e pós operatório vs Atenolol intraoperatório vs sem Atenolol	torácica		Níveis de neuropeptídeo Y	63	Organização sem fins lucrativos/governamental
MIEGHEM W V [93]	1.996	Verapamil vs placebo	torácica		Fibrilação atrial	199	Indeterminado
PEP TRIAL [94]	2.000	AAS vs placebo	ortopédica	0,1		13.356	Financiamento privado e público
POBBLE TRIAL [95]	2.005	metoprolol vs placebo	vascular	2,3,4	Taquicardia ventricular	103	Organização sem fins lucrativos/governamental
POLDERMANS D [96]	2.001	Bisoprolol vs nenhuma intervenção	vascular	1,4		112	Indeterminado
POLDERMANS D [97]	1.999	Cuidados gerais com Bisoprolol vs Cuidados gerais	vascular	1,4		112	Indeterminado
RD HEPARIN ARTHROPLA [98]	1.994	Heparina RD 50 unid/kg 2 vezes ao dia vs 90 unid/kg 1 vez ao dia vs 5 mg warfarina	ortopédica	6		969	Empresa com fins lucrativos
ROGERS PH [99]	1.978	Heparina com sulfinpirazona vs placebo	ortopédica	6		73	Financiamento privado e público
ROSENFELD BA [100]	1.993	Anestesia epidural seguido por Fentanil epidural vs anestesia geral seguido por morfina intravenosa	vascular	1,3,4,6		100	Organização sem fins lucrativos/governamental
SANTORI FS [101]	1.994	Meias compressivas com heparina sódica vs meias compressivas com pulsos plantares intermitentes	ortopédica	6		132	Organização sem fins lucrativos/governamental
SBARIGIA E [102]	1.999	Anestesia geral vs locorregional	vascular		Modificação de ST no ECG	107	Indeterminado
SMITH JS [103]	1.988	Halotano vs isoflurano	vascular			60	Indeterminado
STUHMEIER KD [104]	1.992	Halotano vs isoflurano	vascular			500	Indeterminado
STONE MD [105]	2.003	Dopexamina vs solução salina	abdominal	0,1,2,3,4,5	Sepsis, insuficiência renal, complicações gastrointestinais	100	Indeterminado
DIET SK [106]	1.995	Clonidina vs placebo	vascular	6		297	Indeterminado
T KANEKO [107]	2.001	Nicorandil vs solução salina	abdominal	4		248	Indeterminado
THOMPSON JF [108]	1.996	Heparina intravenosa vs sem heparina	vascular			284	Indeterminado
TYTGAT [109]	2.005	AAS vs placebo	vascular	2		100	Indeterminado
WALLACE [110]	2.004	AAS vs placebo	todas as não cardíacas	6		190	Indeterminado
WALLACE A [111]	1.998	Atenolol vs placebo	todas as não cardíacas		Isquemia miocárdica	200	Organização sem fins lucrativos/governamental
JOHNSON WC [112]	2.002	AAS vs AAS com Warfarina	vascular		Patência do enxerto	831	Financiamento privado e público
PARK WY [113]	2.001	Anestesia geral com analgesia com opióides pós operatórios vs anestesia geral leve e epidural com opióides pós operatórios	vascular	0,1,2,4,5,6		1.021	Indeterminado

Eventos cardiovasculares maiores: 0.morte não cardíaca, 1. Morte cardíaca, 2. AVC, 3. Angina instável, 4. Infarto do miocárdio, 5. Insuficiência cardíaca descompensada, 6. Outros desfechos cardiovasculares maiores

Tabela 02 – Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Característica	N (%)
Período de publicação	
1971 – 1980	5 (5,9%)
1981 – 1990	10 (11,9%)
1991 – 2000	44 (52,4%)
2001 – 2007	25 (29,8%)
Tipo de revista	
Medicina geral	17 (20,2%)
Especialidade	67 (79,8%)
Tipo de cirurgia	
Qualquer cirurgia não cardíaca	13 (15,5%)
Vascular	40 (47,6%)
Ortopédica	21 (25,0%)
Torácica	5 (5,9%)
Abdominal	2 (2,4%)
Ginecológica	1 (1,2%)
Laringobrônquica	1 (1,2%)
Transplante renal	1 (1,2%)
Fonte de financiamento	
Pública	23 (27,4%)
Privada	12 (14,3%)
Contempla os dois modos de financiamento	14 (16,7%)
Não descrito	35 (41,7%)

Tabela 03. Características de qualidade metodológica nos relatos dos ensaios clínicos

Característica	Descrição	n (%)
Desfecho primário	Definição a priori de desfecho primário	75 (89,3%)
Método de randomização	Tabela de número randômicos, computadorizada ou outros meios considerados adequados pelo grupo	54 (64,3%)
Sigilo da lista de alocação	Controle por central independente, seqüência computadorizada emitida somente após entrada dos dados do paciente, envelopes lacrados opacos seriados, outros meios considerados adequados pelo grupo	25 (29,8%)
Cegamento do avaliador do desfecho	Não há formas para identificação dos grupos intervenção e controle pelo avaliador do desfecho	34 (40,5%)
Cegamento de pacientes	Não há formas para identificação dos grupos intervenção e controle pelo paciente	30 (35,7%)
Análise por intenção de tratar	Descrição no texto da análise-por-intenção de tratar, sem incoerência com outros dados	42 (50,0 %)
Interrupção precoce do estudo	O estudo foi interrompido antes do planejado	15 (17,9%)
Perdas maiores que 20%	Na análise dos dados houve perda de um numero maior que 20% de pacientes	6 (7,1%)

Tabela 04. Associação período de publicação com número de itens de qualidade metodológica.

Período de Publicação	1 ou nenhum item de qualidade metodológica	2 ou 3 itens de qualidade metodológica
Antes de 1996	25	8
Após 1996	26	25

*itens analisados: randomização sigilosa, análise por intenção-de-tratar e cegamento do avaliador do desfecho

Tabela 05. Associação entre resultado favorável a intervenção com número de itens de qualidade metodológica.

Resultado favorável a intervenção	1 ou nenhum item de qualidade metodológica	2 ou 3 itens de qualidade metodológica
não	22	15
sim	29	18

*itens analisados: randomização sigilosa, análise por intenção-de-tratar e cegamento do avaliador do desfecho

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



PROJETO DE PESQUISA

**QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS RANDOMIZADOS
TESTANDO ESTRATÉGIAS PARA PROFILAXIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

MARCELO WATANABE

Orientador: Prof. Dr. Otávio Berwanger

Porto Alegre, Maio de 2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



PROJETO DE PESQUISA

**QUALIDADE METODOLÓGICA DE ESTUDOS RANDOMIZADOS
TESTANDO ESTRATÉGIAS PARA PROFILAXIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EM CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

MARCELO WATANABE

Orientador: Prof. Dr. Otávio Berwanger

Projeto de pesquisa do curso de mestrado
do Programa de Pós-graduação em
Epidemiologia, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, Brasil.
2007

SUMÁRIO

1.	QUESTÃO DE PESQUISA	03
2.	INTRODUÇÃO	03
3.	REVISÃO DA LITERATURA	03
4.	OBJETIVOS	05
5.	MÉTODOS	06
a.	DELINEAMENTO	06
b.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	06
6.	ESTRATÉGIA DE BUSCA	07
7.	ANÁLISE DOS RESULTADOS	12
8.	CONFLITOS DE INTERESSE	13
9.	QUESTÕES ÉTICAS	13
10.	ORÇAMENTO	14
11.	CRONOGRAMA	14
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
13.	ESBOÇO DE ARTIGO	18
14.	ANEXOS	23

QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a proporção de ensaios clínicos randomizados sobre estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca que possuem itens de qualidade metodológica adequados em avaliação realizada através de revisão sistemática?

INTRODUÇÃO

A evolução no tratamento de doenças e melhorias na qualidade de vida trouxe aumento do número de pacientes submetidos a intervenções como as cirurgias não cardíacas. Ocorreu, associadamente, uma exposição de populações mais predispostas a eventos cardiovasculares como é o caso de pacientes de faixas etárias mais altas.

A busca por intervenções sobre estes desfechos indesejáveis no período perioperatório torna-se importante. Apesar da presença de diversos ensaios clínicos com este objetivo, há aparente falta de avaliação da qualidade metodológica dos mesmos.

REVISÃO DE LITERATURA

Houve marcado avanço nas cirurgias não cardíacas nas últimas décadas, especialmente no tratamento de doenças e em procedimentos que melhorem a qualidade de vida das pessoas. Com isso, o número de indicações tem aumentado. Porém, essas cirurgias têm sido associadas com maior probabilidade eventos cardiovasculares. Apesar da inexistência de dados exatos, há estimativas, na literatura médica, de que 500.000 a 900.000 pacientes tenham morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal ou parada cardíaca não fatal anualmente no mundo apesar de esforços como a tentativa de padronização da avaliação pré operatória.[5, 7, 17].

Aliado a isso, estatísticas norte-americanas têm mostrado uma tendência a aumento de 25 a 35% da população com mais de 65 anos de idade nos próximos 30 anos.[145] Coincidentemente, é a faixa etária com o maior aumento do número de procedimentos cirúrgicos. Um quarto destes corresponde às cirurgias abdominais, torácicas, vasculares e ortopédicas, que têm sido associadas com morbimortalidade cardiovascular elevada.[146]

Realizar diagnóstico neste período é bastante difícil já que o paciente encontra-se submetido a diversas intervenções que alteram sinais e sintomas. Como exemplo, as características da dor torácica do infarto do miocárdio são mascaradas pelo próprio trauma cirúrgico e pelo uso de medicamentos analgésicos. Desta forma, a busca por estratégias profiláticas torna-se um meio mais adequado de diminuição deste tipo de desfecho. [13, 29, 146]

O aumento do número de eventos cardiovasculares na fase perioperatória pode ser explicado por diversos mecanismos desencadeadores como a presença de fatores inflamatórios, a hipercoagulabilidade, a hipóxia e o estresse. Diante destes fatores fisiopatológicos, há a abertura de possibilidades para uma variedade de potenciais intervenções profiláticas. A literatura considera a possibilidade do uso de alguns agentes como os beta-bloqueadores, os bloqueadores de canal de cálcio, os agonistas alfa2-adrenérgicos, a revascularização coronária, inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase e o ácido acetilsalisílico (AAS) em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca[23, 28-30, 81, 85, 99, 117, 128, 141, 147].

Estas diferentes abordagens, porém, carecem de avaliação de sua qualidade metodológica. Este estudo tentará abordar alguns pontos essenciais na avaliação de qualquer ensaio clínico, como o sigilo de alocação, cegamento, amostragem, análise por “intenção-de-tratar”, presença de conflito de interesses, fontes de financiamento, a presença do fluxograma preconizado pelo CONSORT (Consolidated Standarts for Reporting of Trials) e interrupção precoce do ensaio[39, 60, 148, 149].

Diversas publicações têm demonstrado evidências empíricas do potencial impacto destes fatores sobre os resultados dos ensaios clínicos randomizados. [37, 38, 150, 151] Falhas durante a realização dos estudos podem comprometer a validade dos resultados. O grupo responsável pelo CONSORT tem desenvolvido uma abordagem baseada em evidências para melhoria na qualidade do registro de ensaios clínicos randomizados, ao mesmo tempo essas normas ajudam a que orienta orientar a metodologia.[31, 42, 152, 153]

OBJETIVOS

JUSTIFICATIVA

Atualmente, pouco se sabe sobre como prevenir eventos cardiovasculares maiores em pacientes submetidos à cirurgia. Identificar que intervenções têm mais benefícios do que danos, neste grupo de pacientes, necessita de conhecimento confiável proveniente de ensaios clínicos randomizados de grande escala e bem desenhados. Seu conhecimento poderá ajudar na busca de estratégias que alterem este tipo de evolução que é associado a grande morbimortalidade e conseqüente custo, bem como auxiliar no planejamento de futuros estudos.

A consolidação e a melhoria dos estudos já realizados podem direcionar a prática atual ou o desenvolvimento de novos estudos futuros. A revisão sistemática com uma amostragem significativa do que é produzido na literatura médica poderia fornecer dados que reflitam o panorama da produção científica até o momento nesta área.

OBJETIVO GERAL

Avaliar a proporção de ensaios clínicos randomizados sobre estratégias para profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca que possuem itens de qualidade metodológica adequados em avaliação realizada através de revisão sistemática.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar as características gerais dos ensaios clínicos que abordem profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca;
- Mostrar frequências da presença dos seguintes itens de qualidade metodológica: método de randomização adequado, sigilo da lista de alocação, uso de estimativas de efeito plausíveis para cálculo de tamanho de amostra, interrupção precoce do estudo, percentual de perdas pós inclusão dos pacientes, análise por “intenção-de-tratar”;
- Avaliar itens relacionados à inferência estatística: número médio de eventos no grupo intervenção, número médio de pacientes nos grupos intervenção e controle, risco relativo médio e proporção de estudos que reportaram NNT e intervalo de confiança;
- Avaliar se a fonte de financiamento, a presença do fluxograma preconizado

pelo CONSORT e a definição de desfecho primário preditores estão relacionadas à presença de maior número de itens de qualidade metodológica.

MÉTODOS

DELINEAMENTO

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos todos os ensaios clínicos randomizados onde a população avaliada seja de pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca; as intervenções abordem quaisquer estratégias para evitar eventos cardiovasculares no período perioperatório; sejam considerados todos os tipos de controle e os desfechos sejam eventos cardiovasculares maiores como o infarto do miocárdio, morte cardíaca e não cardíaca, angina instável e Acidente Vascular Cerebral (AVC), advindos durante o período perioperatório.

O fluxograma para avaliação de elegibilidade do estudo a ser utilizado pelos avaliadores dos estudos se encontra no anexo 1.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Todos os demais delineamentos de estudo que não ensaios clínicos randomizados e os artigos que não contenham os dados mínimos necessários para considerar a sua inclusão.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Serão utilizadas buscas on-line dos seguintes serviços de indexação: MEDLINE/Pubmed, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL), além da avaliação das referências de outras revisões sistemáticas e dos artigos incluídos.

Não haverá restrição de data nem de língua de publicação.

O objetivo desta busca não é encontrar toda a literatura disponível sobre o assunto e sim, uma amostra representativa dos estudos existentes para análise quanto

à qualidade da produção científica até o momento sobre o tema abordado.

Considerando a população de estudo (P), a intervenção (I), o tipo de controle (C) e o desfecho (O), temos as palavras chaves na figura 01 a serem combinadas.

P (população)	I (intervenção)	C (controle)	O (desfecho)
<ul style="list-style-type: none"> • Postoperativ e • Perioperative • Intraoperativ e 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative care 		<ul style="list-style-type: none"> • postoperative complications • myocardial infarction • cerebrovascular accident • stroke • cardiac arrest • heart arrest • cardiovascular mortality

Fig. 01. Distribuição das palavras chaves segundo a questão de pesquisa.

Dentro do Pubmed, a estratégia de busca seguirá os seguintes parâmetros: “(((postoperative) OR (perioperative) OR (intraoperative) OR ("Perioperative Care"[MeSH]) OR ("Postoperative Complications"[MeSH])) AND ((myocardial infarction) OR ("Myocardial Infarction"[MeSH]) OR ("Cerebrovascular Accident"[MeSH]) OR (stroke) OR (cardiac arrest) OR ("Heart Arrest"[MeSH]) OR (cardiovascular mortality)))”.

Serão utilizados os filtros para ensaios clínicos randomizados presentes nos mecanismos de busca propostos pelo PubMed (ferramenta Clinical Queries).

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Um dos pesquisadores responsáveis fará a busca dos artigos nos mecanismos de busca e gerará uma lista com os resumos de todos os artigos relevantes. Esta lista, será convertida em arquivo texto do Microsoft Word ® que será gravada em mídia removível (cd ou disquete) e entregue aos avaliadores.

Serão formadas três equipes de dois avaliadores cada. Cada equipe será responsável pela avaliação de 1/3 de todos os artigos resultantes. Esta lista parcial será entregue em duplicata a cada um dos membros dentro da equipe, para que este avaliador possa analisar os mesmos artigos que o outro de seu grupo. Discordâncias serão resolvidas através de discussão entre os dois membros. Caso persista, um terceiro pesquisador emitirá opinião sobre o artigo.

Na primeira etapa, os resumos serão classificados, através da própria ferramenta de marca textos do editor de texto, segundo a seguinte regra: em verde, os que serão incluídos para análise do texto integral (que possivelmente preencham os critérios de inclusão); em vermelho aqueles que são ensaios clínicos, porém não abordam a profilaxia de eventos cardiovasculares em cirurgia não cardíaca; e em azul aqueles que não forem ensaios clínicos randomizados.

Os textos selecionados para busca do artigo completo serão redistribuídos aos grupos, e o critério para inclusão ou exclusão obedecerá ao fluxograma constante no anexo 1.

Aqueles que finalmente forem considerados adequados para análise serão submetidos à análise quanto à adequação da qualidade metodológica, através do preenchimento da ficha para coleta de dados constante no anexo 2.

Para análise da qualidade metodológica, serão considerados critérios citados a seguir. Nos casos em que as informações do artigo sejam insuficientes, contatos serão realizados com os autores através de meio eletrônico ou telefone para tentar dirimir eventuais dúvidas.

Em nossa avaliação, a abordagem por critérios será utilizada preferencialmente aos escores, pois existem estudos que demonstram que estes não permitem uma avaliação objetiva e fidedigna da adequação do estudo.

Variáveis de interesse:

1. Área de identificação da ficha

Todas as páginas deverão conter como identificadores as iniciais do avaliador e o número da publicação conforme constante na lista gerada para avaliação.

Estes dados são importantes para manter a identificação de cada página e não ocorrer perda de dados, mesmo quando elas forem separadas, além de permitir uma relação mais segura entre os dados coletados e o estudo. A página inicial terá informações sobre o primeiro autor ou o nome do estudo e a revista em que foi publicada.

2. Tipo de cirurgia

Alguns tipos de cirurgia podem ter tendência a maior taxa de eventos ou mesmo melhores resultados com as intervenções que outras. Estes serão agrupados conforme apresentação na ficha de coleta de dados.

3. Tipo de intervenções e controle

Descrição de quais intervenções foram feitas, por extenso, a dose juntamente com sua unidade de medida (mg; g/kg; etc.), via e frequência de administração.

O mesmo deverá ser feito com o controle.

4. Tipo de desfecho abordado

Será avaliado se o estudo definiu desfecho primário e se estes eram clinicamente relevantes. Todos eles serão descritos e será avaliado se houve inclusão de desfechos substitutos nos desfechos primários.

5. Tempo de seguimento

Se houve planejamento prévio, será anotado o tempo de seguimento.

Variáveis de avaliação da qualidade metodológica:

6. Método de randomização

Em um estudo, buscamos avaliar se houve a utilização de meios para que o paciente tenha sempre igual chance de ser incluído em qualquer um dos braços do

estudo. Há campos com sugestões de algumas categorias preestabelecidas porém, com possibilidade de registrar outros mecanismos.

7. Manutenção do Sigilo da lista de randomização

O estudo deve descrever se houve procedimentos para manter eventuais listas de randomização em sigilo até o final do estudo. São considerados adequados aqueles que utilizarem métodos como controle da randomização por central independente para fornecimento de códigos, sistemas informatizados que permitam fornecer o código de alocação somente após a entrada dos dados do paciente ou o uso envelopes lacrados, opacos numerados em série, sem qualquer identificações no seu exterior.

Procedimentos baseados na geração inadequada de seqüências de alocação, listas de alocação abertas, envelopes não opacos ou não lacrados serão considerados inadequados.

Os demais casos serão avaliados pelo grupo do estudo.

8. Cegamento

O cegamento será considerado adequado quando as condições apresentadas claramente não permitirem identificar em que grupo um indivíduo está sendo alocado. Efeitos adversos evidentes, placebos com características físicas diferentes (cor, sabor, odor, tamanho) do apresentado pela droga ativa e exames complementares que possam eventualmente identificar os grupos serão considerados como inadequação no estudo.

9. Cálculo do tamanho da amostra

O estudo deve mostrar cálculos de amostra utilizando estimativas de efeitos plausíveis para cálculo de amostra. Grandes efeitos podem ser considerados sinais de inadequação.

Será também coletado o número de tamanho de amostra calculada assim como o número de pacientes efetivamente analisados.

10. Interrupção precoce do estudo

O estudo deve preestabelecer critérios para eventual interrupção em momento anterior àquele considerado completo em um planejamento inicial. A falta de regras prévias pode comprometer a interpretação dos resultados. Além disso, há tendência a reportar medidas de efeito maiores nos estudos que tem interrupção precoce por benefício.

No caso do estudo ter sido interrompido precocemente, serão coletados dados sobre realização de análises interinas para acompanhamento do ensaio, a presença de métodos de monitoramento, regras para interrupção do estudo, a quem coube a decisão do término e se o estudo utiliza análise ajustada que leve em conta o término precoce do estudo.

11. Percentual de perdas

Reportar a porcentagem de perdas em relação ao total alocado no início do tratamento (casos por desistência ou qualquer outra razão que não permita a coleta dos dados finais do paciente).

12. Análise por “intenção-de-tratar”

Os pacientes devem ser analisados no grupo para o qual foram randomizados. A exclusão de pacientes ou realocação após randomização podem representar um viés pois estes podem representar indivíduos com características prognósticas peculiares que desequilibram os grupos randomizados inicialmente. Deve-se verificar se os cálculos foram feitos de acordo com o princípio da Análise por “Intenção-de-tratar”.

13. Fluxograma preconizado pelo CONSORT

O CONSORT preconiza, na publicação do ensaio clínico, um fluxograma contendo o fluxo dos pacientes em vários estágios do estudo (recrutamento, alocação, seguimento e análise). A sua presença deverá ser registrada no campo adequado da ficha de coleta.

Variáveis de adequação da descrição dos resultados:

14. Grupos balanceados no início do estudo

As características demográficas e clínicas de cada grupo no início do estudo servem para avaliar a adequada distribuição de fatores prognósticos conhecidos. Fato que está diretamente relacionado à randomização adequada.

Na maioria das vezes tal dado poderá ser avaliado através da presença de uma tabela contendo os dados basais dos pacientes alocados no início do estudo.

15. Numero total de eventos

Será coletado o número total de indivíduos que tiveram desfecho estudado em cada um dos grupos avaliados.

16. Estimativas de efeito ou de dano

O risco relativo será registrado com medida de efeito assim como o NNT e os respectivos intervalos de confiança, quando presentes.

17. Financiamento

Dados sobre quem foi o financiador do estudo (empresa com fins lucrativos, governamental ou ambos) serão coletados para verificar eventuais relações desse dado com os resultados obtidos.

18. Conflito de interesse

Buscar no artigo, se os autores referem a presença de conflito de interesse.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Variáveis contínuas de distribuição normal serão expressas por média e desvio padrão e comparadas por meio do Teste T de Student; as de distribuição assimétrica serão expressas por mediana e variação interquartil e comparadas por meio de testes não-paramétricos. Variáveis categóricas serão descritas por proporção simples e comparadas pelo Teste do Qui-quadrado (ou pelo teste de Fischer quando as condições para o primeiro não forem satisfeitas).

Adicionalmente, os autores irão testar associações uni e multivariadas entre a

qualidade metodológica do estudo (variável dependente) e fatores preditores previamente descritos na literatura. Estes incluem: relato do fluxograma do CONSORT, desfecho primário clinicamente relevantes e fonte de financiamento acadêmica ou acadêmico e privada. Um estudo será considerado de adequada qualidade metodológica se preencher os seguintes critérios: randomização sigilosa, análise por intenção-de-tratar e avaliação cega de desfechos. Optou-se por escolher estes critérios por que estão disponíveis evidências empíricas de que os mesmos estão relacionados a mudanças nas estimativas de efeito do tratamento. Os resultados das associações entre as variáveis in serão expressos por meio da Razão de Chances e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Como nível de significância estatística, será adotado um alfa bicaudal de 5% .

Não serão realizados cálculos estatísticos para metanálise pois este trabalho visa avaliar a qualidade metodológica dos mesmos, não objetivando agrupar dados para evidência de intervenção específica, já que há grande heterogeneidade do tipo de procedimento abordado.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os investigadores não possuem qualquer conflito de interesse relacionado às intervenções estudadas.

QUESTÕES ÉTICAS

Trata-se de revisão sistemática para avaliação de estudos publicados na literatura médica, não necessitando, para tanto, avaliação do protocolo por Comitê de Ética e Pesquisa. Os dados serão utilizados somente para fins científicos.

ORÇAMENTO

Os custos serão inicialmente arcados pelos próprios pesquisadores.

Item	Custo
Recursos humanos	
• Estatístico	R\$ 400,00
• Tradutor	R\$ 360,00
• Subtotal	R\$ 760,00
Material de consumo	
• Fotocópias	R\$ 200,00
• Embalagens plásticas para ficha de coleta de dados	R\$ 20,00
• Serviços Bireme	R\$ 120,00
• Subtotal	R\$ 340,00
Total	R\$ 1.100,00

CRONOGRAMA

	Jan-Mai 2007	Jun 2007	Jul-Ago 2007	Set 2007	Out 2007	Out 2007	Nov 2007
Revisão da literatura	X	X					
Redação do projeto	X	X					
Defesa do projeto		X					
Obtenção dos dados		X	X				
Análise dos dados				X	X		
Redação do artigo				X	X		
Defesa preliminar						X	
Defesa final							X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mangano DT: **Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations.** *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004, **18**(1):1-6.
2. Mathers CD, Loncar D: **Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.** *PLoS medicine* 2006, **3**(11):e442.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: **Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization.** *Circulation* 2001, **104**(22):2746-2753.
4. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Calderaro D, Monachini M, Caramelli B: **Multicenter study of perioperative evaluation for noncardiac surgeries in Brazil (EMAPO).** *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2007, **62**(1):17-22.
5. Grayburn PA, Hillis LD: **Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy.** *Annals of internal medicine* 2003, **138**(6):506-511.
6. Mangano DT, Goldman L: **Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease.** *The New England journal of medicine* 1995, **333**(26):1750-1756.
7. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk.** *Cmaj* 2005, **173**(6):627-634.
8. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH: **Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay.** *The American journal of medicine* 2003, **115**(7):515-520.
9. Seki M, Kashimoto S, Nagata O, Yoshioka H, Ishiguro T, Nishimura K, Honda O, Sakamoto A, Omi A, Ogihara Y *et al*: **Are the incidences of cardiac events during noncardiac surgery in Japan the same as in the United States and Europe?** *Anesthesia and analgesia* 2005, **100**(5):1236-1240, table of contents.
10. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD: **Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery.** *Jama* 2007, **297**(22):2481-2488.
11. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W: **Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins.** *British journal of anaesthesia* 1997, **78**(4):386-390.
12. Mahla E, Tiesenhausen K, Rehak P, Fruhwald S, Purstner P, Metzler H: **Perioperative myocardial cell injury: the relationship between troponin T and cortisol.** *J Clin Anesth* 2000, **12**(3):208-212.
13. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ: **Unrecognized myocardial infarction.** *Annals of internal medicine* 2001, **135**(9):801-811.

14. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L, Thomas JM: **The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery.** *Annals of internal medicine* 1993, **118**(7):504-510.
15. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM: **Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group.** *Jama* 1992, **268**(2):233-239.
16. Davila-Roman VG: [Evaluating cardiac risk in noncardiac surgery]. *Revista espanola de cardiologia* 2007, **60**(10):1005-1009.
17. Maddox TM: **Preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery.** *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 2005, **72**(3):185-192.
18. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW: **Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients.** *Chest* 2006, **130**(2):584-596.
19. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA *et al*: **ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).** *Journal of the American College of Cardiology* 2002, **39**(3):542-553.
20. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J: **Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2005, **53**(3):424-429.
21. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D: [Coronary risk assessment in the management of patients undergoing noncardiac vascular surgery]. *Revista espanola de cardiologia* 2007, **60**(10):1083-1091.
22. Stevens RD, Burri H, Tramer MR: **Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review.** *Anesthesia and analgesia* 2003, **97**(3):623-633.
23. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G: **Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease.** *The British journal of surgery* 2001, **88**(6):787-800.
24. Riddell JW, Chiche L, Plaud B, Hamon M: **Coronary stents and noncardiac surgery.** *Circulation* 2007, **116**(16):e378-382.
25. Chan YC, Cheng SW, Irwin MG: **Perioperative use of statins in noncardiac surgery.** *Vasc Health Risk Manag* 2008, **4**(1):75-81.
26. Harte B, Jaffer AK: **Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: evolution of the evidence.** *Cleve Clin J Med* 2008, **75**(7):513-519.
27. Auerbach AD, Goldman L: **beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review.** *JAMA* 2002, **287**(11):1435-1444.
28. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS: **Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis.** *The American journal of medicine* 2003, **114**(9):742-752.

29. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH: **Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review.** *CMAJ* 2005, **173**(7):779-788.
30. Wijeyesundera DN, Beattie WS: **Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis.** *Anesth Analg* 2003, **97**(3):634-641.
31. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T: **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration.** *Annals of internal medicine* 2001, **134**(8):663-694.
32. Gurusamy KS, Gluud C, Nikolova D, Davidson BR: **Assessment of risk of bias in randomized clinical trials in surgery.** *Br J Surg* 2009, **96**(4):342-349.
33. Viera AJ, Bangdiwala SI: **Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking.** *Fam Med* 2007, **39**(2):132-137.
34. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC: **Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials.** *Int J Epidemiol* 2007, **36**(4):847-857.
35. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA: **Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study.** *BMJ* 2008, **336**(7644):601-605.
36. Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, Hrobjartsson A, Ravaud P: **Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review.** *PLoS Med* 2006, **3**(10):e425.
37. Montori VM, Guyatt GH: **Intention-to-treat principle.** *CMAJ* 2001, **165**(10):1339-1341.
38. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM *et al*: **Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review.** *JAMA* 2005, **294**(17):2203-2209.
39. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, Mears D, Schemitsch EH, Heels-Ansdell D, Devereaux PJ: **Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials.** *CMAJ* 2004, **170**(4):477-480.
40. Nuovo J, Melnikow J, Chang D: **Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials.** *JAMA* 2002, **287**(21):2813-2814.
41. Moher D, Jones A, Lepage L: **Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation.** *JAMA* 2001, **285**(15):1992-1995.
42. Huwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, Egger M: **Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality.** *Jama* 2002, **287**(21):2801-2804.

43. Juni P, Altman DG, Egger M: **Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials.** *BMJ* 2001, **323**(7303):42-46.
44. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M: **The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis.** *JAMA* 1999, **282**(11):1054-1060.
45. Rosenberg W, Donald A: **Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving.** *BMJ* 1995, **310**(6987):1122-1126.
46. Zakowski L, Seibert C, VanEyck S: **Evidence-based medicine: answering questions of diagnosis.** *Clin Med Res* 2004, **2**(1):63-69.
47. **Medline (Fact Sheet)**
[<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>]
48. Garg AX, Hackam D, Tonelli M: **Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, **3**(1):253-260.
49. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: **Evidence based medicine: what it is and what it isn't.** *BMJ* 1996, **312**(7023):71-72.
50. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: **Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses.** *Lancet* 1999, **354**(9193):1896-1900.
51. Yoshii A, Plaut DA, McGraw KA, Anderson MJ, Wellik KE: **Analysis of the reporting of search strategies in Cochrane systematic reviews.** *J Med Libr Assoc* 2009, **97**(1):21-29.
52. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** *BMJ* 1997, **315**(7109):629-634.
53. Souza JP, Pileggi C, Cecatti JG: **Assessment of funnel plot asymmetry and publication bias in reproductive health meta-analyses: an analytic survey.** *Reprod Health* 2007, **4**:3.
54. Lewis S, Clarke M: **Forest plots: trying to see the wood and the trees.** *BMJ* 2001, **322**(7300):1479-1480.
55. 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):125-128.
56. Bath FJ, Owen VE, Bath PM: **Quality of full and final publications reporting acute stroke trials: a systematic review.** *Stroke* 1998, **29**(10):2203-2210.
57. Altman DG: **Poor-quality medical research: what can journals do?** *JAMA* 2002, **287**(21):2765-2767.
58. Jacquier I, Boutron I, Moher D, Roy C, Ravaud P: **The reporting of randomized clinical trials using a surgical intervention is in need of immediate improvement: a systematic review.** *Ann Surg* 2006, **244**(5):677-683.
59. 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):408-412.
60. Egger M, Juni P, Bartlett C: **Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials.** *Jama* 2001, **285**(15):1996-1999.

61. Amar D, Roistacher N, Rusch VW, Leung DH, Ginsburg I, Zhang H, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Ginsberg RJ: **Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, **120**(4):790-798.
62. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, Winston C, Mark DB, Brooks MM, Eagle KA: **Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI).** *Am J Med* 2001, **110**(4):260-266.
63. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, Chan V, Girard M: **The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty.** *Anesth Analg* 1997, **84**(4):715-722.
64. Becquemin JP: **Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie.** *N Engl J Med* 1997, **337**(24):1726-1731.
65. Beisaw NE, Comerota AJ, Groth HE, Merli GJ, Weitz HH, Zimmerman RC, Diserio FJ, Sasahara AA: **Dihydroergotamine/heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A controlled, prospective, randomized multicenter trial.** *J Bone Joint Surg Am* 1988, **70**(1):2-10.
66. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE: **Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial.** *Ann Surg* 1997, **226**(3):229-236; discussion 236-227.
67. Bode RH, Jr., Lewis KP, Zarich SW, Pierce ET, Roberts M, Kowalchuk GJ, Satwicz PR, Gibbons GW, Hunter JA, Espanola CC: **Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia.** *Anesthesiology* 1996, **84**(1):3-13.
68. Bohner H, Kindgen-Milles D, Grust A, Buhl R, Lillotte WC, Muller BT, Muller E, Furst G, Sandmann W: **Prophylactic nasal continuous positive airway pressure after major vascular surgery: results of a prospective randomized trial.** *Langenbecks Arch Surg* 2002, **387**(1):21-26.
69. Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M, Marsicano M, Prampolini F, Ornaghi M, Sternjakob S *et al*: **Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002, **23**(5):445-451.
70. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U: **Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin.** *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, **71**(6):471-475.
71. Bush RL, Pevac WC, Holcroft JW: **A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients.** *Am J Surg* 1997, **174**(2):143-148.
72. Caramella JP, Goursot G, Carcone B, Desmonts JM, Fargnoli JM, Marty J, Cazor JL, Elkik F: **[Prevention of per- and postoperative myocardial**

- ischemia in non-cardiac surgery by intravenous diltiazem]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988, **7**(3):245-250.
73. Casati V, Sandrelli L, Speziali G, Calori G, Grasso MA, Spagnolo S: **Hemostatic effects of tranexamic acid in elective thoracic aortic surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, **123**(6):1084-1091.
 74. Bohm M, Maack C, Wehrlein-Grandjean M, Erdmann E: **Effect of bisoprolol on perioperative complications in chronic heart failure after surgery (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)).** *Z Kardiol* 2003, **92**(8):668-676.
 75. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA: **Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group.** *J Bone Joint Surg Am* 1994, **76**(1):3-14.
 76. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, Yates H, Rock P, Parker SD, Perler BA *et al*: **Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.** *Anesthesiology* 1993, **79**(3):422-434.
 77. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP *et al*: **Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators.** *Lancet* 1999, **353**(9171):2179-2184.
 78. **Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs dextran 70. The prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. The Danish Enoxaparin Study Group.** *Arch Intern Med* 1991, **151**(8):1621-1624.
 79. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, Norgaard P, Fruergaard K, Bestle M, Vedelsdal R *et al*: **Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial.** *BMJ* 2006, **332**(7556):1482.
 80. Disa JJ, Polvora VP, Pusic AL, Singh B, Cordeiro PG: **Dextran-related complications in head and neck microsurgery: do the benefits outweigh the risks? A prospective randomized analysis.** *Plast Reconstr Surg* 2003, **112**(6):1534-1539.
 81. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B: **Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial.** *J Vasc Surg* 2004, **39**(5):967-975; discussion 975-966.
 82. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, Grass JA, Sakima NT, Gorman R, Achuff SC *et al*: **Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery.** *Anesthesiology* 2001, **95**(5):1054-1067.

83. Ehresmann U, Alemany J, Loew D: **[Use of acetylsalicylic acid in the prevention of re-occlusion following revascularization interventions. Results of a double-blind long term study]**. *Med Welt* 1977, **28**(26):1157-1162.
84. Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey JF *et al*: **Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis**. *Anesth Analg* 1994, **79**(6):1133-1140.
85. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I: **Effect of mivazerol on perioperative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the European Mivazerol Trial (EMIT)**. *Anesthesiology* 1999, **91**(4):951-961.
86. Eriksson BI, Zachrisson BE, Teger-Nilsson AC, Risberg B: **Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin in total hip replacement**. *Br J Surg* 1988, **75**(11):1053-1057.
87. Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN: **Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial**. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, **13**(4):394-397.
88. Faghri PD, Van Meerdervort HF, Glaser RM, Figoni SF: **Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty**. *IEEE Trans Rehabil Eng* 1997, **5**(1):62-69.
89. **Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial**. *Lancet* 2000, **355**(9201):346-351.
90. Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, Walker PM, Glynn MF, Houle S: **Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans**. *J Neurosurg* 1985, **63**(5):693-698.
91. Fleron MH, Weiskopf RB, Bertrand M, Mouren S, Eyraud D, Godet G, Riou B, Kieffer E, Coriat P: **A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery**. *Anesth Analg* 2003, **97**(1):2-12, table of contents.
92. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, Stulberg BN, Ayers DC, Rosenberg A, Kessler C *et al*: **Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin**. *J Bone Joint Surg Am* 1997, **79**(9):1365-1372.
93. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, Beattie C: **Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial**. *JAMA* 1997, **277**(14):1127-1134.
94. Godet G, Coriat P, Baron JF, Bertrand M, Diquet B, Sebag C, Viars P: **Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous diltiazem: a randomized trial versus placebo**. *Anesthesiology* 1987, **66**(2):241-245.

95. Kretschmer G, Wenzl E, Schemper M, Polterauer P, Ehringer H, Marcosi L, Minar E: **Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery.** *Lancet* 1988, **1**(8589):797-799.
96. Garcia-Guasch R, Llubia C, Preciado MJ, Costa A, Sust M, Vidal F: **[Diltiazem compared with placebo in the prevention of myocardial ischemia during non-cardiac surgery].** *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998, **45**(10):409-415.
97. Garnett RL, MacIntyre A, Lindsay P, Barber GG, Cole CW, Hajjar G, McPhail NV, Ruddy TD, Stark R, Boisvert D: **Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia.** *Can J Anaesth* 1996, **43**(8):769-777.
98. Goldman MD, McCollum C: **A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts.** *Vascular and Endovascular Surgery* 1984, **18**(4):217-221.
99. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R: **The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial.** *American heart journal* 2006, **152**(5):983-990.
100. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA, Waltman AC, DeSanctis RW: **Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement.** *N Engl J Med* 1977, **297**(23):1246-1249.
101. Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW: **High and low-dose aspirin prophylaxis against venous thromboembolic disease in total hip replacement.** *J Bone Joint Surg Am* 1982, **64**(1):63-66.
102. Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW: **Prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily.** *J Bone Joint Surg Am* 1985, **67**(1):57-62.
103. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW: **Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement.** *J Bone Joint Surg Am* 1974, **56**(8):1552-1562.
104. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B *et al*: **Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study.** *Am J Transplant* 2005, **5**(12):2929-2936.
105. Hui AC, Heras-Palou C, Dunn I, Triffitt PD, Crozier A, Imeson J, Gregg PJ: **Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement.** *J Bone Joint Surg Br* 1996, **78**(4):550-554.
106. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D *et al*: **A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation.** *N Engl J Med* 1993, **329**(19):1370-1376.

107. Huo MH, Salvati EA, Sharrock NE, Brien WW, Sculco TP, Pellicci PM, Mineo R, Go G: **Intraoperative heparin thromboembolic prophylaxis in primary total hip arthroplasty. A prospective, randomized, controlled, clinical trial.** *Clin Orthop Relat Res* 1992(274):35-46.
108. de Donato G, Gussoni G, Andreozzi GM, Bonizzoni E, Mazzone A, Odero A, Paroni G, Setacci C, Settembrini P, Veglia F *et al*: **The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery.** *Ann Surg* 2006, **244**(2):185-193.
109. Fleisher LA, Newman MF, St Aubin LB, Cropp AB, Billing CB, Bonney S, Mackey WC, Poldermans D, Corbalan R, Pereira AH *et al*: **Efficacy of zoniiporide, an Na/H exchange ion inhibitor, for reducing perioperative cardiovascular events in vascular surgery patients.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005, **19**(5):570-576.
110. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemeh J: **Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin.** *Ann Intern Med* 1991, **114**(7):545-551.
111. Leyvraz P, Bachmann F, Bohnet J, Breyer HG, Estoppey D, Haas S, Hochreiter J, Jakubek H, Mair J, Sorensen R *et al*: **Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine.** *Br J Surg* 1992, **79**(9):911-914.
112. Lindgren L, Lepantalo M, von Knorring J, Rosenberg P, Orko R, Scheinin B: **Effect of verapamil on right ventricular pressure and atrial tachyarrhythmia after thoracotomy.** *Br J Anaesth* 1991, **66**(2):205-211.
113. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D: **Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial.** *Stroke* 1993, **24**(8):1125-1128.
114. Lipszyc M, Engelman E: **Clonidine does not prevent myocardial ischemia during noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 1991, **75**(3A):1.
115. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, Serrano P, Sanches HS, Spegiorin MA, Queiroz MM *et al*: **Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141].** *Crit Care* 2006, **10**(3):R72.
116. Loew D: **[THE German multicenter double blind study on the prevention of thrombosis with ASA].** *Med Welt* 1976, **27**(28):1374-1376.
117. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I: **Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.** *The New England journal of medicine* 1996, **335**(23):1713-1720.
118. Matot I, Oppenheim-Eden A, Ratrot R, Baranova J, Davidson E, Eylon S, Peyser A, Liebergall M: **Preoperative cardiac events in elderly patients with hip fracture randomized to epidural or conventional analgesia.** *Anesthesiology* 2003, **98**(1):156-163.

119. Matot I, Kuras Y, Kramer MR: **Effect of clonidine premedication on haemodynamic responses to fiberoptic bronchoscopy.** *Anaesthesia* 2000, **55**(3):269-274.
120. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R: **Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial.** *J Vasc Surg* 1991, **13**(1):150-161; discussion 161-152.
121. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B *et al*: **Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery.** *N Engl J Med* 2004, **351**(27):2795-2804.
122. **Perioperative symptholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia.** McSPI--Europe Research Group. *Anesthesiology* 1997, **86**(2):346-363.
123. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich DL, Silverstein JH: **Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 1999, **91**(6):1674-1686.
124. Van Mieghem W, Tits G, Demuynck K, Lacquet L, Deneffe G, Tjandra-Maga T, Demedts M: **Verapamil as prophylactic treatment for atrial fibrillation after lung operations.** *Ann Thorac Surg* 1996, **61**(4):1083-1085; discussion 1086.
125. **Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial.** *Lancet* 2000, **355**(9212):1295-1302.
126. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR: **Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial.** *J Vasc Surg* 2005, **41**(4):602-609.
127. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Paelinck B, van de Ven LL, Scheffer MG, Trocino G, Vigna C, Baars HF *et al*: **Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery.** *Eur Heart J* 2001, **22**(15):1353-1358.
128. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C *et al*: **The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group.** *N Engl J Med* 1999, **341**(24):1789-1794.
129. **RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. RD Heparin Arthroplasty Group.** *J Bone Joint Surg Am* 1994, **76**(8):1174-1185.
130. Rogers PH, Walsh PN, Marder VJ, Bosak GC, Lachman JW, Ritchie WG, Oppenheimer L, Sherry S: **Controlled trial of low-dose heparin and sulfinpyrazone to prevent venous thromboembolism after operation on the hip.** *J Bone Joint Surg Am* 1978, **60**(6):758-762.

131. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA *et al*: **The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.** *Anesthesiology* 1993, **79**(3):435-443.
132. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S: **Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump.** *J Bone Joint Surg Br* 1994, **76**(4):579-583.
133. Sbarigia E, DarioVizza C, Antonini M, Speziale F, Maritti M, Fiorani B, Fedele F, Fiorani P: **Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial.** *J Vasc Surg* 1999, **30**(1):131-138.
134. Smith JS, Roizen MF, Cahalan MK, Benefiel DJ, Beaupre PN, Sohn YJ, Byrd BF, Schiller NB, Stoney RJ, Ehrenfeld WK *et al*: **Does anesthetic technique make a difference? Augmentation of systolic blood pressure during carotid endarterectomy: effects of phenylephrine versus light anesthesia and of isoflurane versus halothane on the incidence of myocardial ischemia.** *Anesthesiology* 1988, **69**(6):846-853.
135. Stuhmeier KD, Mainzer B, Sandmann W, Tarnow J: **Isoflurane does not increase the incidence of intraoperative myocardial ischaemia compared with halothane during vascular surgery.** *Br J Anaesth* 1992, **69**(6):602-606.
136. Stone MD, Wilson RJ, Cross J, Williams BT: **Effect of adding dopexamine to intraoperative volume expansion in patients undergoing major elective abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2003, **91**(5):619-624.
137. Stuhmeier KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J: **Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery.** *Anesthesiology* 1996, **85**(4):706-712.
138. Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, Yasuda K, Makita K: **Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2001, **86**(3):332-337.
139. Thompson JF, Mullee MA, Bell PR, Campbell WB, Chant AD, Darke SG, Jamieson CW, Murie J, Parvin SD, Perry M *et al*: **Intraoperative heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: a Joint Vascular Research Group study.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, **12**(1):86-90.
140. Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, Klicks R, Voorwinde A, Ultee JM, Van Duijn H: **Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid--a prospective double-blind placebo controlled randomised trial.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, **29**(2):156-161.
141. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, Boisvert DM, Kardatzke D: **Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery.** *Anesthesiology* 2004, **101**(2):284-293.

142. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, Miller D, Mangano DT: **Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia.** McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998, **88**(1):7-17.
143. Johnson WC, Williford WO: **Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study.** *J Vasc Surg* 2002, **35**(3):413-421.
144. Park WY, Thompson JS, Lee KK: **Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study.** *Ann Surg* 2001, **234**(4):560-569; discussion 569-571.
145. Mangano DT: **Perioperative cardiac morbidity.** *Anesthesiology* 1990, **72**(1):153-184.
146. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA *et al*: **ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery--Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery).** *Anesth Analg* 2002, **94**(5):1052-1064.
147. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, Callesen T, Jensen G, Gluud C: **The Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery.** *American heart journal* 2004, **147**(4):677-683.
148. Kjaergard LL, Als-Nielsen B: **Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ.** *Bmj* 2002, **325**(7358):249.
149. Cook RJ, Sackett DL: **The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect.** *Bmj* 1995, **310**(6977):452-454.
150. Day SJ, Altman DG: **Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies.** *Bmj* 2000, **321**(7259):504.
151. Schulz KF, Grimes DA: **Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering.** *Lancet* 2002, **359**(9306):614-618.
152. Moher D, Jones A, Lepage L: **Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation.** *Jama* 2001, **285**(15):1992-1995.
153. Moher D, Schulz KF, Altman DG: **The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-g randomised trials.** *Lancet* 2001, **357**(9263):1191-1194.

Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

Dose 2 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 3 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?

04. Controles

Nenhuma intervenção Placebo Outra (especificar abaixo)

04.a.

Dose 1 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 2 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 3 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?

04.b.

Dose 1 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 2 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 3 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?

04.c.

Dose 1 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?
 Dose 2 unidade via de administração
 Frequência vezes por (d=dia; s=semana; m=mês) Pré, pós ou int operatório?



Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

05. Tipo de desfecho abordado

05.a. Define desfecho primário? sim não

05.b. O desfecho primário é cardiovascular e clinicamente relevante? sim não

05.c. Qual o desfecho primário? (marcar todos que se aplicam)

Eventos cardiovasculares maiores incluídos nos desfechos primários

- morte não cardíaca infarto
 morte cardíaca insuficiência cardíaca
 AVC outra
 angina instável

Se há desfechos substitutos incluídos no desfecho primário, descreva os mesmos:

05.c.1
05.c.2
05.c.3

05.d. O estudo mediu desfechos relevantes cardiovasculares como desfechos secundários?

- sim não a pergunta não cabe, pois o desfecho é clinicamente relevante

Tempo de seguimento

06. Tempo de seguimento planejado (1= horas, 2=dia; 3=semana; 4=mês, 5=ano)

07. Tempo de seguimento realizado (1= horas, 2=dia; 3=semana; 4=mês, 5=ano)

Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

08. Método de randomização

- adequado tabela de números randômicos
 randomização computadorizada
 outros considerados adequados pelo grupo
- inadequado data de nascimento
 número de registro
 alternância
 registro de prontuário
 outros considerados inadequados pelo grupo
- indeterminado

09. Sigilo da lista de alocação:

- adequado randomização controlada por central independente
 embalagens pré-numeradas ou codificadas idênticas, feitas por farmácia independente
 sequência computadorizada que é emitida somente após entrada dos dados do paciente
 envelopes lacrados opacos seriados
 outras consideradas adequadas pelo grupo
- inadequado procedimentos baseados na geração inadequada de sequência de alocação
 lista de alocação aberta
 envelopes não opacos ou não lacrados
 outros procedimentos que permitam prever a sequência de alocação
- indeterminado

Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

10. Cegamento

10.a. Pacientes

- cegado (pacientes não souberam a que intervenções foram submetidos)
 não cegado (há formas para que o paciente soubesse em que grupo foi alocado)
 indeterminado

10.b. Cuidadores

- cegado (cuidadores não souberam em que grupo o paciente foi alocado)
 não cegado (há formas para que o cuidador soubesse em que grupo o paciente foi alocado)
 indeterminado

10.c. avaliadores de desfecho (realizam as medidas)

- cegado (avaliadores não souberam em que grupo o paciente foi alocado)
 não cegado (há formas para que o avaliador soubesse em que grupo o paciente foi alocado)
 indeterminado

10.d. Investigadores (coletam os dados)

- cegado (investigadores não souberam em que grupo o paciente foi alocado)
 não cegado (há formas para que o investigador soubesse em que grupo o paciente foi alocado)
 indeterminado

10.e. Há citação de cegamento porém não identifica os cegados (citação como cego, duplo cego, etc.)

- sim não

11. Tamanho da amostra

11.a. Cálculo do tamanho da amostra e estimativas de efeito

- adequado (O estudo considera estimativas de efeito plausíveis para cálculo de amostra - 15 a 35%)
 Inadequado (grandes estimativas de efeito para cálculo de amostra - >35%)
 indeterminado
 não calculado

11.b. Tamanho da amostra calculada (pacientes)

11.c. Amostra efetivamente analisada (pacientes)

Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

12. Interrupção precoce do estudo

12.a. Estudo interrompido precocemente?

sim não indeterminado

12.b. Tipo de interrupção precoce:

por dano justificado por benefício não justificado não houve término precoce

12.c. Utiliza critérios de monitoramento/limites para interrupção

O'Brien-Fleming Triangular
 Lan-DeMets Valor de P pré-especificado
 Haybittle-Peto Outros métodos
 Pocock Não utiliza

12.d. Número de análises internas realizadas

12.e. Quem tomou a decisão de parar o estudo

Comitê executivo
 Grupo independente de monitoramento de segurança das informações
 Patrocinador sem fins lucrativos
 Patrocinador com fins lucrativos
 Não reportado
 não houve término precoce

12.f. Considera a influência do término precoce do estudo nos resultados

O estudo utiliza análise ajustada que leve em conta o término precoce do estudo
 Não há descrição de análise ajustada que leve em conta o término precoce do estudo
 Não houve término precoce

13. Percentual de perdas pós inclusão dos pacientes ,

14. Análise por "Intenção-de-tratar"

adequado (descreve análise por "intenção-de-tratar")
 Inadequado (não foi por "intenção-de-tratar")
 Indeterminado

Anexo 2. Formulário de avaliação de qualidade metodológica

Avaliador

Número

15. O artigo apresenta o Fluxograma preconizado pelo CONSORT

sim não

16. Grupos balanceados no início do estudo sim não

Total de pacientes

17.a. Número de eventos (desfecho primário) no gr. intervenção 1:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
17.b. Número de eventos (desfecho primário) no gr. intervenção 2:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
17.c. Número de eventos (desfecho primário) no gr. intervenção 3:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
17.d. Número de eventos (desfecho primário) no gr. intervenção 4:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
18.a. Número de eventos (desfecho primário) no grupo controle 1:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
18.b. Número de eventos (desfecho primário) no grupo controle 2:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
18.c. Número de eventos (desfecho primário) no grupo controle 3:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
18.d. Número de eventos (desfecho primário) no grupo controle 4:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

19.a. RR (desfecho primário) ,

19.b. Intervalo de confiança do RR reportado não reportado

20.a. NNT (desfecho primário) reportado não reportado

20.b. Intervalo de confiança do NNT reportado não reportado

21. Financiamento

- Empresa com fins lucrativos
- Organização sem fins lucrativos/governamental
- Contempla os dois modos de financiamento anteriores
- Não descrito













22. Como os autores reportam conflitos de interesse?

Há conflitos Não há conflitos Não relatado no texto

Anexo 1 - Fluxograma para Avaliação de Elegibilidade do Estudo

Avaliador Ano: Número:

Nome do estudo ou 1º. autor

<ul style="list-style-type: none"> Tipo de estudo Q1 – O estudo é descrito como ensaio clínico randomizado? 	Sim  Vá para próxima questão	Indeterminado  Vá para próxima questão	Não  Excluir
<ul style="list-style-type: none"> Participantes do estudo Q2. Os participantes são pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca? 	Sim  Vá para próxima questão	Indeterminado  Vá para próxima questão	Não  Excluir
<ul style="list-style-type: none"> Tipo de Intervenções Q3. O estudo utiliza estratégias profiláticas para eventos cardiovasculares? 	Sim  Vá para próxima questão	Indeterminado  Vá para próxima questão	Não  Excluir
<ul style="list-style-type: none"> Tipo de desfecho Q4. O estudo registrou morte ou eventos cardiovasculares durante o período perioperatório? 	Sim  Incluir	Indeterminado  Reavaliar	Não  Excluir

Decisão final Incluir Indeterminado Excluir