



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Programa de Pós-Graduação em
Ciência Cirúrgica Interdisciplinar



SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Aula 1

Origens históricas da medicina baseada em evidências, da revisão sistemática e da meta-análise

Apostila de apoio para alunos de pós-graduação

Texto produzido e editado por **Diego Adão** com uso de IA (Claude), a partir da aula proferida por **Rafael L. Pacheco** ao PPG Ciência Cirúrgica Interdisciplinar em 07/10/26.

Revisado e aprovado por **Rafael L. Pacheco** e **Diego Adão**.

Esta apostila foi gerada por IA e pode conter erros.

São Paulo · 07 de outubro de 2026

Sobre esta apostila

Título	Saúde Baseada em Evidências — Aula 1: origens históricas da medicina baseada em evidências, da revisão sistemática e da meta-análise
Autoria	Texto produzido e editado por Diego Adão com uso de IA (Claude), a partir da aula proferida por Rafael L. Pacheco ao PPG Ciência Cirúrgica Interdisciplinar em 07/10/26. Revisado e aprovado por Rafael L. Pacheco e Diego Adão.
Aviso	Esta apostila foi gerada por IA e pode conter erros.
Curso	Série de encontros em Saúde Baseada em Evidências — Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, EPM/UNIFESP (professores Rafael Leite Pacheco, Diego Adão e Rachel Riera)
Material de base	Transcrição e slides da Aula 1; livro-texto do curso (Martimbianco e Riera, 2022)
Público	Alunos de pós-graduação (mestrado e doutorado)
Data	07 de outubro de 2026

Como citar

Adão D. Saúde baseada em evidências — Aula 1: origens históricas da medicina baseada em evidências, da revisão sistemática e da meta-análise [apostila; texto produzido com uso de IA (Claude) a partir da aula de Rafael L. Pacheco, 7 out. 2026]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2026.

COMO USAR ESTA APOSTILA

O texto segue a sequência da aula. Os slides aparecem como figuras, identificadas pelo número do slide. Ao longo das seções há quadros com funções fixas:

- **Conceito-chave e Definição** (verde): conceitos metodológicos necessários para acompanhar a história.
- **Saiba mais** (azul): dados e fatos que complementam a aula, com as respectivas fontes.
- **Em resumo** (ocre): os pontos essenciais de cada seção.
- **Nota didática e Para refletir** (violeta): questões de método e perguntas para discussão.

As referências seguem o estilo de Vancouver e estão numeradas, em sobrescrito, na ordem de citação. Citações em outras línguas foram traduzidas livremente, com o original reproduzido quando a formulação importa. As contagens do PubMed foram feitas em 7 de outubro de 2026.

Sumário

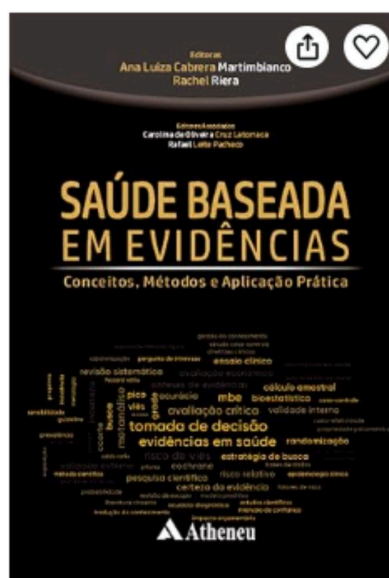
1 Apresentação.....	4
2 Antes do método: James Lind e o escorbuto (1747).....	6
3 O século XX: estatística, randomização e o ensaio da estreptomicina.....	9
3.1 Uma estatística recente.....	9
3.2 O ensaio do Medical Research Council (1948).....	9
3.3 Bradford Hill: um estatístico diante dos médicos.....	12
4 Um método, dois problemas.....	15
5 Primeiro problema: usar os ensaios na prática clínica.....	17
5.1 A epidemiologia clínica.....	17
5.2 David Sackett, o “pai da MBE”.....	18
5.3 O carrinho de evidências.....	19
5.4 Gordon Guyatt e o nascimento do termo (1991).....	20
6 Segundo problema: o acúmulo de ensaios.....	22
6.1 Archie Cochrane e o chamado de 1979.....	22
6.2 Um ensaio clínico num campo de prisioneiros.....	23
6.3 Gene Glass e a palavra “meta-análise” (1976).....	24
6.4 Iain Chalmers e a obstetrícia.....	26
6.5 A Colaboração Cochrane (1993).....	27
6.6 O Brasil, a UNIFESP e a Cochrane.....	28
7 O custo de não sintetizar: a meta-análise cumulativa da estreptoquinase.....	30
8 A convergência: o que é a medicina baseada em evidências.....	34
9 Discussão em sala: evidência, experiência e decisão.....	37
9.1 A MBE “recuperou” a experiência individual?.....	37
9.2 Quando a evidência não chega à prática.....	38
9.3 É possível ponderar matematicamente evidência, experiência e preferências?.....	39
10 Para saber mais.....	41
11 Epílogo: Hipócrates e a revisão sistemática.....	42
12 Linha do tempo.....	44
13 Glossário.....	46
Referências.....	47

1 Apresentação

Esta apostila acompanha a primeira aula de uma série de encontros sobre saúde baseada em evidências oferecida aos alunos do Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), conduzida pelos professores Rafael Leite Pacheco, Diego Adão e Rachel Riera. Boa parte dos alunos está conduzindo uma revisão sistemática, um ensaio clínico ou um estudo experimental. Os encontros pretendem discutir os fundamentos desses desenhos: de onde vieram, que problemas tentavam resolver e por que assumiram a forma que têm hoje.

Os encontros seguem os capítulos do livro *Saúde baseada em evidências: conceitos, métodos e aplicação prática*, editado por Ana Luíza Cabrera Martimbianco e Rachel Riera, com Carolina de Oliveira Cruz Latorraca e Rafael Leite Pacheco como editores associados (Figura 1).¹ O livro é material de apoio. Em sala, os capítulos não são lidos nem repetidos; discute-se o tema de cada um. O ideal é ler, no mês que antecede cada encontro, o capítulo correspondente.

Figura 1 – *Saúde baseada em evidências: conceitos, métodos e aplicação prática*, livro-texto que orienta a série de encontros.



Fonte: slide 2 da aula. Capa da 1ª edição (Atheneu, 2022).

Esta primeira aula é histórica. A medicina sempre foi transmitida por tradição de escolas. O professor ensina ao aluno o modo de examinar, de indicar e de operar, e cada escola cultiva suas maneiras próprias; a obstetrícia, por exemplo, conhece “o jeito francês” de palpar o abdome gravídico, entre outros. Essa transmissão pela autoridade, que remonta às grandes escolas médicas europeias formadas desde a Idade Média, continua valiosa. O que se conta a seguir é como a medicina passou a submeter parte desse saber a testes formais, e que dificuldades esse movimento criou.

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

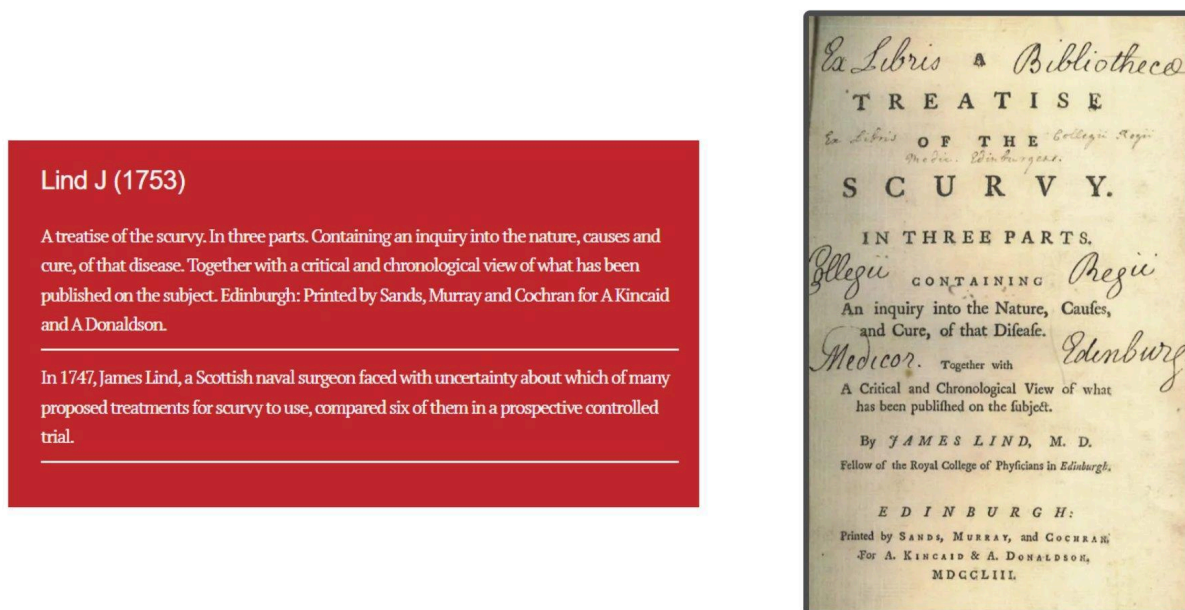
Ao final desta aula, o aluno deverá ser capaz de:

- reconhecer os principais marcos históricos que levaram ao ensaio clínico randomizado (ECR) moderno;
- explicar por que a formalização dos ECR gerou dois problemas — a dificuldade de usá-los na prática e o acúmulo de estudos — e como cada um deu origem a um ramo do movimento da medicina baseada em evidências (MBE);
- descrever as contribuições de Bradford Hill, Feinstein, Sackett, Guyatt, Cochrane, Glass e Chalmers, e a participação da UNIFESP nessa história;
- ler, em linhas gerais, uma meta-análise cumulativa e justificar, com o caso da estreptoquinase, o imperativo ético das revisões sistemáticas;
- definir a MBE e discutir o papel da evidência, da experiência clínica e das preferências do paciente na decisão.

2 Antes do método: James Lind e o escorbuto (1747)

Mesmo numa medicina guiada pela autoridade, há registros esporádicos de médicos e cirurgiões que, diante da dúvida, testaram alternativas ao tratamento usual. O exemplo mais célebre é o do cirurgião naval escocês James Lind (1716–1794). O escorbuto dizimava as tripulações em viagens longas, e havia muitos remédios em uso, sem acordo sobre qual funcionava. Lind comparou, de forma prospectiva, seis dos tratamentos propostos na época e publicou o experimento em 1753, num tratado que traz, já no título, “uma visão crítica e cronológica do que foi publicado sobre o assunto” — o que hoje se chamaria revisão da literatura (Figura 2).²⁻⁴

Figura 2 – Registro do *Tratado do escorbuto* (1753) na James Lind Library e folha de rosto da 1ª edição.



<https://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/>

Fonte: slide 3 da aula. Reprodução de <https://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/>.

Em 20 de maio de 1747, a bordo do navio de guerra HMS *Salisbury*, Lind selecionou doze marinheiros com escorbuto, “tão semelhantes quanto pude tê-los”: todos tinham gengivas pútridas, manchas na pele, prostração e fraqueza nos joelhos. Ficaram alojados no mesmo lugar e receberam a mesma dieta-base. Lind formou seis pares, e cada par recebeu um tratamento (Tabela 1; Figura 3).^{2,5}

Tabela 1 – Os seis tratamentos para o escorbuto comparados por James Lind a bordo do HMS *Salisbury* (1747).

Tratamento	Esquema descrito por Lind	Resultado relatado
Sidra	Um quarto de galão (≈1,1 L) por dia	“Depois das laranjas, penso que a sidra teve os melhores efeitos”
Elixir de vitríolo (ácido sulfúrico diluído)	25 gotas, três vezes ao dia, em jejum, além de gargarejo acidulado	Limpeza da boca; nenhum efeito do uso interno
Vinagre	Duas colheres, três vezes ao dia, em jejum	Sem alteração notável

Tratamento	Esquema descrito por Lind	Resultado relatado
Água do mar	Meio pint (≈0,3 L) por dia, dado aos dois casos mais graves	Sem alteração notável
Duas laranjas e um limão	Por dia, durante seis dias, até acabar o estoque	Melhora “súbita e visível”: um marinheiro apto para o serviço ao fim de seis dias; o outro passou a cuidar dos demais doentes
Eletuário (alho, semente de mostarda, rábano, bálsamo-do-peru e mirra)	Porção “do tamanho de uma noz-moscada”, três vezes ao dia, com água de cevada acidulada com tamarindo	Sem alteração notável

Fonte: Lind (1753);² síntese baseada na transcrição de Tröhler (2005).³

Figura 3 – Trechos do *Tratado* em que Lind descreve o experimento e o efeito das laranjas e dos limões.

The following are the experiments.
On the 20th of May 1747, I took twelve patients in the scurvy, on board the *Salisbury* at sea. Their cafes were as simlar as I could have them. They all in general had putrid gums, the spots and lassitude, with weaknes of their knees. They lay together in one place, being a proper apartment for the sick in the fore-hold; and had one diet common to all, viz. water-gruel sweetened with sugar in the morning; fresh mutton-broth often times for dinner; at other times puddings, boiled biscuit with sugar, &c.; and for supper, barley and raisins, rice and currants, sago and wine, or the like. Two of these were ordered each a quart of cyder a-day. Two others took twenty-five gutts of *elixir vitriol* three times a-day, upon an empty stomach; using a gargle strongly acidulated with it for their mouths. Two others took two spoonfuls of vinegar three times a-day, upon an empty stomach; having their gruels and their other food well acidulated with it, as also the gargle for their mouth. Two of the worst patients,

during the courie.
The consequence was, that the most sudden and visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons; one of those who had taken them, being at the end of six days fit for duty. The spots were not indeed at

Fonte: slide 4 da aula. Reprodução de Lind (1753).

O resultado foi inequívoco para o par que recebeu laranjas e limões: “os efeitos mais súbitos e visíveis foram percebidos com o uso das laranjas e dos limões; um dos que os tomaram estava, ao fim de seis dias, apto para o serviço”. Para os padrões da época, tratava-se de uma comparação formal de seis possibilidades terapêuticas para uma doença diagnosticada por um médico. Por isso o estudo costuma ser apresentado como marco inaugural da experimentação clínica controlada.^{2,3}

“The consequence was, that the most sudden and visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons; one of those who had taken them, being at the end of six days fit for duty.” (Lind, 1753)

SAIBA MAIS Do experimento à política: quase meio século

- Lind não sorteou os pacientes nem mascarou a avaliação, e não descreve como formou os pares (a água do mar coube aos dois casos mais graves). Procurou, porém, casos semelhantes entre si e controlou dieta e alojamento, fontes óbvias de diferença entre os grupos.
- Lind concluiu que “laranjas e limões eram os remédios mais eficazes para essa doença no mar”. Mais tarde, porém, propôs conservar o suco como um concentrado aquecido (o *rob*), e o aquecimento destrói boa parte do ácido ascórbico.^{2,3}
- A Marinha Real britânica só passou a distribuir suco de limão em larga escala em 1795, por influência de Gilbert Blane: 48 anos depois do experimento. A marinha mercante adotou a medida em 1865.^{3,5,6}
- O livro de bordo do *Salisbury* quase não registra doentes no período, o que destoa do relato de Lind. Sutton interpreta a discrepância como sinal de uma cultura oficial de subnotificação, que pode ter contribuído para o esquecimento da obra.⁵
- O primeiro experimento clínico célebre foi também a primeira falha célebre de implementação. O tema volta na discussão final da aula (Seção 9).

EM RESUMO

- Em 1747, Lind comparou prospectivamente seis tratamentos para o escorbuto em 12 marinheiros com quadros semelhantes e dieta comum.
- O par tratado com laranjas e limões melhorou rapidamente.
- A adoção institucional levou quase meio século: produzir evidência não garante seu uso.

3 O século XX: estatística, randomização e o ensaio da estreptomicina

3.1 Uma estatística recente

Costuma-se imaginar que valores de p e intervalos de confiança existem desde a Grécia Antiga. É uma lenda. A inferência estatística moderna é produto do início do século XX e entrou na medicina ao longo dele (Quadro 1).⁷⁻¹³ Foi com essa estatística que experimentações esporádicas, como a de Lind, começaram a ser formalizadas.

Quadro 1 – Marcos da inferência estatística moderna.

Ano	Autor	Contribuição
1900	Karl Pearson	Teste do qui-quadrado
1908	“Student” (W. S. Gosset)	Distribuição do erro provável da média, base do teste t
1925	Ronald A. Fisher	<i>Statistical Methods for Research Workers</i> : testes de significância e difusão do limiar $P = 0,05$
1926	Ronald A. Fisher	Aleatorização como garantia de estimativa válida do erro em experimentos agrícolas
1933	Jerzy Neyman e Egon S. Pearson	Teoria dos testes de hipóteses (erros dos tipos I e II)
1935	Ronald A. Fisher	<i>The Design of Experiments</i>
1937	Jerzy Neyman	Teoria da estimação por intervalos de confiança

Fonte: elaborado a partir das obras originais.⁷⁻¹³

3.2 O ensaio do Medical Research Council (1948)

Antes de 1948 já havia ensaios comparativos em medicina. Em muitos, a alocação dos pacientes ficava a critério dos médicos, e o critério raramente era neutro; nos mais cuidadosos, usava-se a alternância — um paciente para cada grupo, em sequência —, previsível e manipulável por quem conhecia a ordem.¹⁴ Quem escolhe o paciente que receberá o tratamento novo acaba orientando essa escolha pela gravidade, pelo prognóstico ou por outras impressões clínicas. Como lembrado em aula, era comum que os casos mais graves fossem direcionados à terapia experimental; em outras situações, a escolha favorecia os de melhor prognóstico. Em qualquer direção, ao final compara-se um grupo de pacientes com outro grupo de pacientes diferentes, e não um tratamento com outro. É o viés de seleção, que comprometia as conclusões dos experimentos anteriores.

A estreptomicina, isolada em 1943 no laboratório de Selman Waksman, chegou ao Reino Unido em quantidade insuficiente. O país saía da guerra sem dólares para importá-la, e havia droga para tratar cerca de 50 pacientes. Bradford Hill argumentou que, nessas condições, “seria imoral não fazer um ensaio”: a escassez tornava eticamente aceitável que um grupo controle recebesse apenas o tratamento-padrão, o repouso no leito, herdeiro da tradição de mandar o tuberculoso para descansar num sanatório.¹⁵

O ensaio do Medical Research Council (MRC) britânico, publicado no *British Medical Journal* em 30 de outubro de 1948, foi desenhado por Philip D'Arcy Hart, Marc Daniels e pelo estatístico Austin Bradford Hill.^{14,16} A inovação decisiva foi o “esquema de controle” (Figura 4). A decisão de tratar o paciente com estreptomicina e repouso (caso S) ou apenas com repouso (caso C) era tomada por referência a séries de números aleatórios preparadas por Hill para cada sexo em cada centro. Os detalhes das séries eram desconhecidos pelos investigadores e pelo coordenador, e a alocação ficava em envelopes lacrados e numerados, abertos no escritório central somente depois que o paciente era aceito pelo painel (Figura 5). As radiografias foram avaliadas por especialistas que desconheciam o grupo de cada paciente.^{16,17}

Figura 4 – Registro do ensaio do MRC na James Lind Library e trecho “The Control Scheme” do relatório publicado no *BMJ* (1948).

Key passage(s)

Medical Research Council (1948)

Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 2:769-782.

The UK Medical Research Council's 1948 report of a controlled trial of streptomycin for pulmonary tuberculosis was a methodological landmark because it provided detailed information about the trial, and in particular, the steps taken to prevent foreknowledge of treatment assignments.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS
A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

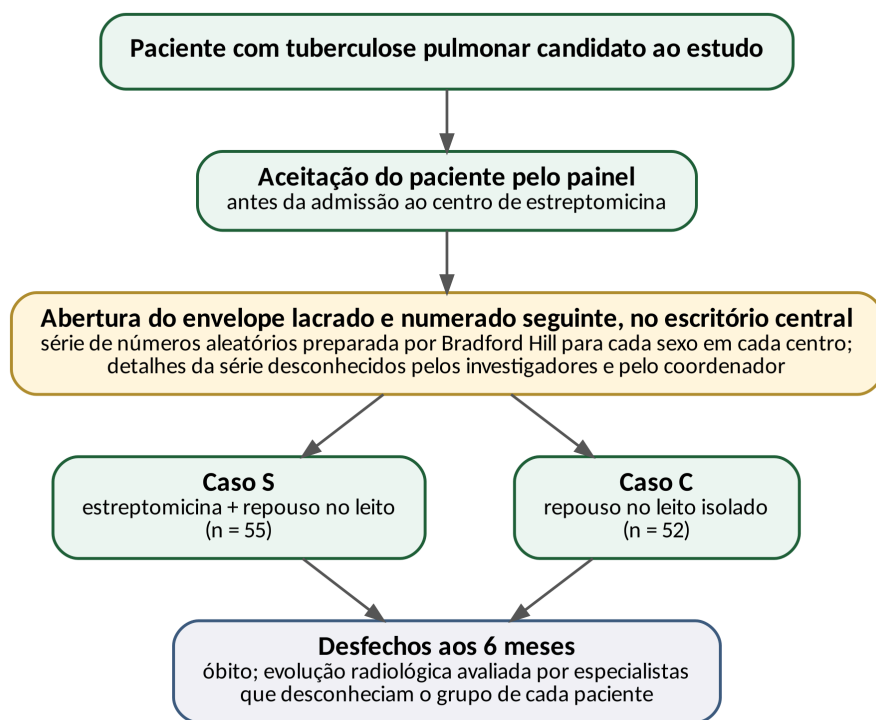
The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one

The Control Scheme

Determination of whether a patient would be treated by streptomycin and bed-rest (S case) or by bed-rest alone (C case) was made by reference to a statistical series based on random sampling numbers drawn up for each sex at each centre by Professor Bradford Hill; the details of the series were unknown to any of the investigators or to the co-ordinator and were contained in a set of sealed envelopes, each bearing on the outside only the name of the hospital and a number. After acceptance of a patient by the panel, and before admission to the streptomycin centre, the appropriate numbered envelope was opened at the central office; the card inside told if the patient was to be an S or a C case, and this information was then given to the medical officer of the centre.

<https://www.jameslindlibrary.org/medical-research-council-1948b/>

Fonte: slide 5 da aula. Reprodução de <https://www.jameslindlibrary.org/medical-research-council-1948b/> e de Medical Research Council (1948).

Figura 5 – Fluxograma do esquema de alocação do ensaio da estreptomicina (MRC, 1948).

Fonte: elaborado a partir do trecho “The Control Scheme” (Figura 4) e de Crofton (2006).^{16,17}

Os resultados mostraram redução importante da mortalidade e melhora radiológica no grupo tratado (Tabela 2).

Tabela 2 – Principais resultados do ensaio da estreptomicina na tuberculose pulmonar, aos seis meses.

Desfecho	Estreptomicina + repouso (n = 55)	Repouso isolado (n = 52)
Óbitos	4 (7%)	14 (27%)
Melhora radiológica considerável	28 (51%)	4 (8%)

Fonte: Medical Research Council (1948).¹⁶

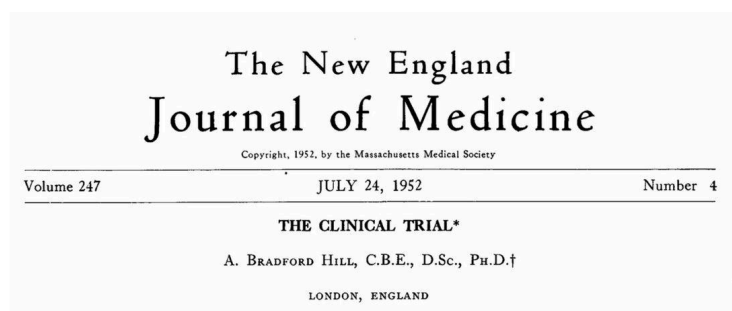
CONCEITO-CHAVE Randomização, sigilo da alocação e mascaramento

- **Randomização (alocação aleatória):** cada participante tem probabilidade conhecida, em geral igual, de receber cada intervenção, por um mecanismo que ninguém controla. Em média, distribui igualmente entre os grupos os fatores prognósticos conhecidos e os desconhecidos.
- **Sigilo da alocação:** impede que quem inclui o paciente saiba ou preveja a próxima alocação. Sem ele, mesmo uma sequência aleatória correta pode ser subvertida, por exemplo adiando a inclusão de um paciente grave até que “saia” o grupo desejado. Alocação mal ocultada exagera, em média, o efeito estimado do tratamento.¹⁸ No ensaio de 1948, os envelopes lacrados abertos centralmente cumpriam essa função.
- **Mascaramento (cegamento) da avaliação:** quem mede o desfecho desconhece o grupo do paciente, o que reduz o viés de aferição. Em desfechos que dependem de julgamento, como a leitura de radiografias, é essencial.

3.3 Bradford Hill: um estatístico diante dos médicos

Austin Bradford Hill (1897–1991) não era médico. Pretendia estudar medicina, mas contraiu tuberculose pulmonar em 1917, quando servia como piloto na Primeira Guerra Mundial. Depois de dois anos hospitalizado e dois de convalescença, formou-se em economia como aluno externo da Universidade de Londres, e acabou professor de estatística médica da London School of Hygiene and Tropical Medicine (Figura 6).¹⁹ A ironia é evidente: o homem que ajudou a demonstrar a eficácia do primeiro antibiótico contra a tuberculose fora afastado da medicina pela própria doença.

Figura 6 – Austin Bradford Hill e o cabeçalho do artigo “The clinical trial” (*New England Journal of Medicine*, 1952).



Bradford Hill

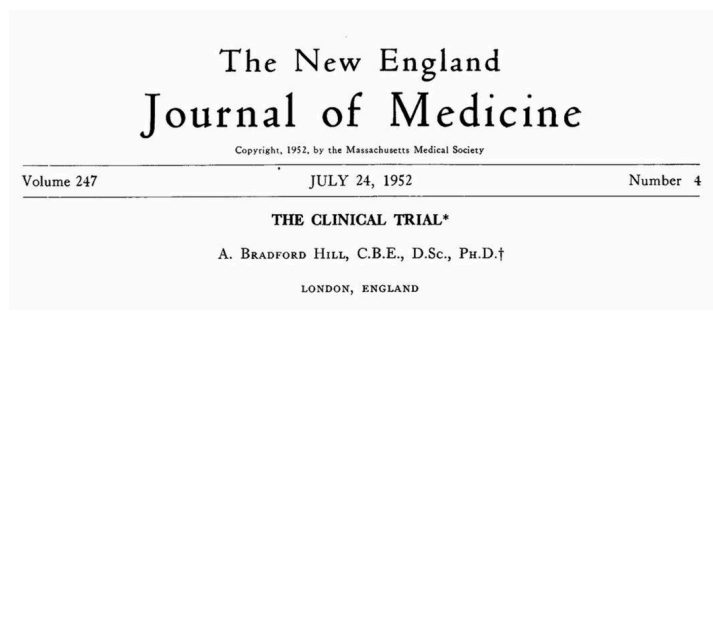
Fonte: slide 6 da aula.

Hill sabia que estava retirando dos médicos um poder que eles prezavam: o de escolher quem receberia cada tratamento. Em 1937, numa série de artigos sobre estatística médica escritos para médicos no *Lancet*, evitou de propósito as palavras “randomização” e “números aleatórios”. Explicou depois: “eu estava tentando persuadir os médicos a aderirem aos ensaios controlados na forma mais simples possível, e poderia tê-los assustado”.¹⁵ A historiografia reforça o ponto: a razão para sortear os pacientes em 1948 não foi a teoria estatística de Fisher, e sim a necessidade prática de impedir que os médicos conhecessem de antemão a alocação seguinte.^{14,20}

Em maio de 1952, com o ensaio da estreptomicina já publicado, Hill apresentou no Departamento de Medicina Preventiva da Harvard Medical School a conferência “The clinical trial”, publicada no *New England Journal of Medicine* (Figura 7).²¹ A abertura dá a medida do desconforto:

“É com sentimentos contraditórios que me apresento, um leigo, diante da faculdade de medicina de uma das universidades mais famosas do mundo. [...] Mas está claro que a saúde da comunidade — do grupo — requer essencialmente a abordagem estatística.” (Hill, 1952; tradução livre). No original: “It is with mixed feelings that I stand, a layman, before the medical faculty of one of the world’s most famous universities. [...] But it is clear that the health of the community — the group — essentially requires the statistical approach.”

Figura 7 – Primeira página de “The clinical trial”, com os trechos destacados na aula e a nota de rodapé que situa a conferência em Harvard, em 28 de maio de 1952.



Fonte: slide 7 da aula. Reprodução de Hill (1952).

O estranhamento da comunidade médica diante do ECR duraria décadas. Hoje a situação se inverteu: fala-se de ensaio clínico com orgulho, e “baseado em evidências” tornou-se atributo desejável — às vezes, apenas um slogan.

SAIBA MAIS O acaso na alocação antes de 1948

O ensaio de 1948 costuma ser apresentado como o primeiro ECR. Richard Doll, colaborador de Hill, escreveu que o estudo “recebeu imerecidamente a distinção de ser o primeiro ensaio randomizado”: o acaso já havia sido usado antes para alocar tratamentos.¹⁹

- **1648 (tradução inglesa em 1662):** Jan Baptist van Helmont desafia os médicos de seu tempo a dividir, por sorteio, algumas centenas de pacientes pobres entre o método dele e o deles. O desafio era retórico e nunca foi executado.²²
- **1835:** em Nuremberg, um teste de homeopatia (sal diluído contra água pura) distribuiu os frascos ao acaso e manteve os participantes sem saber o que tomavam.²³
- **1926:** Fisher fundamenta a aleatorização em experimentos agrícolas.¹⁰
- **1931:** Amberson e colaboradores decidem com uma moeda qual de dois grupos pareados de pacientes com tuberculose receberia sanocrisina. A alocação foi por grupo, não por paciente.²⁴
- **1938–1941:** Joseph Bell usa números aleatórios para alocar crianças num ensaio de vacina contra a coqueluche, nos Estados Unidos.^{14,25}
- **1946:** começam os ensaios do MRC com vacina contra a coqueluche, também desenhados por Hill e publicados só em 1951.²⁶

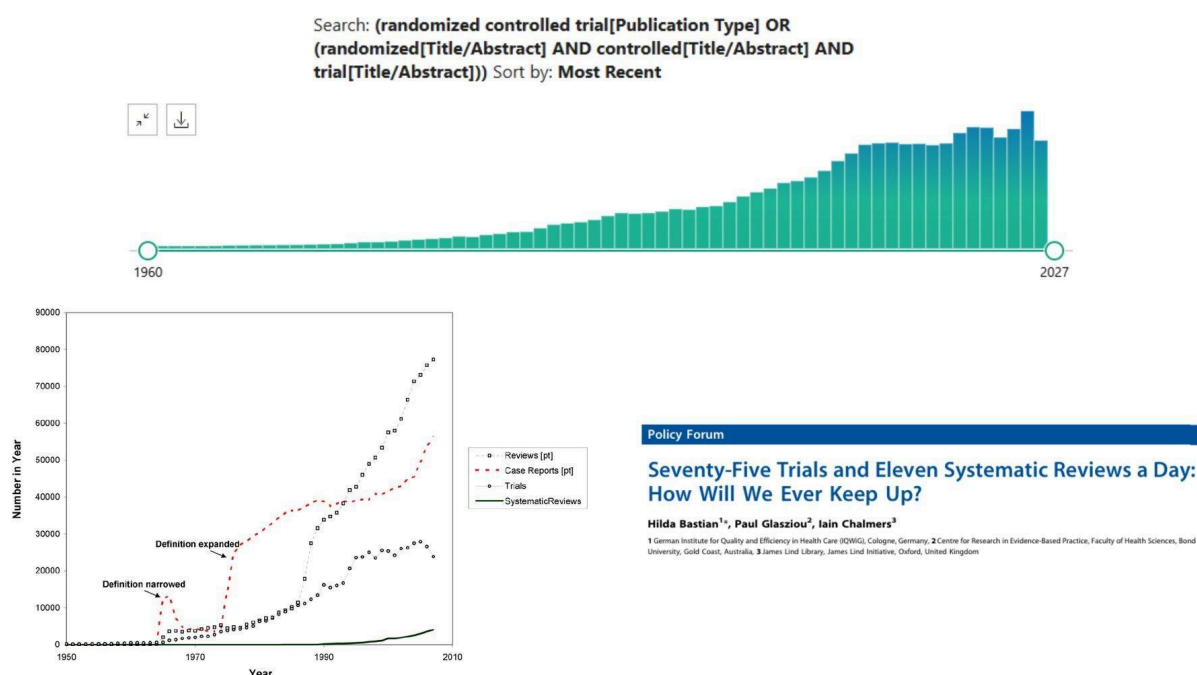
EM RESUMO

- A inferência estatística moderna (testes, valor de p, intervalos de confiança) consolidou-se entre 1900 e 1937.
- O ensaio do MRC (1948) não inventou o acaso na alocação, mas tornou-se modelo ao descrever em detalhe o sigilo da alocação e ao mascarar a avaliação radiológica.
- Hill, estatístico, enfrentou a resistência de médicos que perdiam o poder de escolher quem tratar.

4 Um método, dois problemas

Uma vez formalizado, o ECR se multiplicou, e logo surgiram dois problemas. O primeiro foi o acúmulo. Em 1979, quando Archie Cochrane criticou a profissão médica, publicavam-se cerca de 14 relatos de ensaios por dia; em 2010, Hilda Bastian, Paul Glasziou e Iain Chalmers estimaram 75 ensaios e 11 revisões sistemáticas por dia, sem sinal de platô (Figura 8).⁴ Ninguém consegue acompanhar esse volume lendo estudo por estudo. A busca mostrada em aula, refeita no PubMed, ilustra a escala atual (Tabela 3).

Figura 8 – Crescimento das publicações de ensaios clínicos randomizados: gráfico de resultados por ano no PubMed e gráfico de Bastian, Glasziou e Chalmers (2010).



Fonte: slide 8 da aula. Reprodução da página de resultados do PubMed e de Bastian et al. (2010).⁴

Tabela 3 – Registros indexados no PubMed por ano de publicação, com a estratégia de busca mostrada em aula.

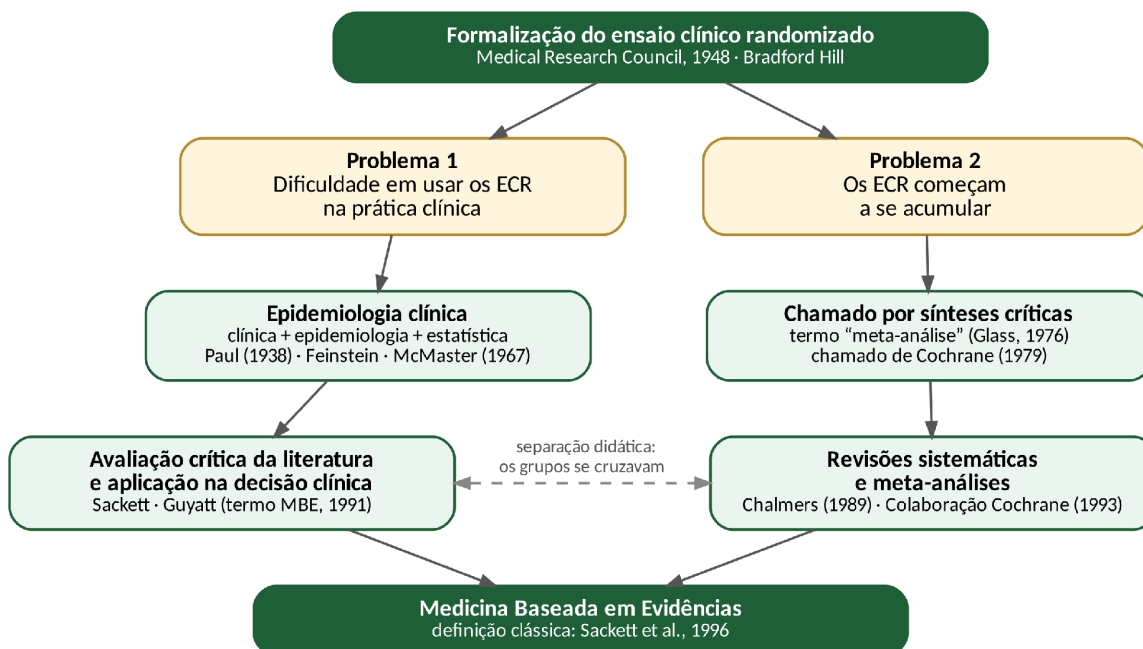
Ano	ECR: registros	ECR: média por dia	Revisões sistemáticas: registros	Revisões sistemáticas: média por dia
1975	938	2,6	—	—
1990	6.819	18,7	—	—
2007	20.154	55,2	3.338	9,1
2025	43.120	118,1	43.787	120,0

Fonte: PubMed, consulta em 7 de outubro de 2026.²⁷ ECR: (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])). Revisões sistemáticas: systematic review[Publication Type]. Os números dependem da estratégia e da data da consulta e não são diretamente comparáveis aos de Bastian et al. (2010), obtidos por outra estratégia.

O segundo problema foi o uso. Como levar à prática clínica o resultado de um ensaio feito por outros pesquisadores, em outro lugar, com outros pacientes? Interpretar um ECR exige familiaridade com métodos e com estatística que a formação clínica tradicional não oferecia, e essa estranheza persiste até hoje entre muitos profissionais da assistência.

A separação entre os dois problemas é didática. Os mesmos grupos trabalharam nas duas frentes, e as respostas convergiram no que hoje se chama medicina baseada em evidências (Figura 9). As Seções 5 e 6 tratam de cada ramo.

Figura 9 – Da formalização do ensaio clínico randomizado à medicina baseada em evidências: dois problemas e duas respostas.



Fonte: elaborado a partir do esquema apresentado no slide 23 da aula.

SAIBA MAIS Mais revisões do que ensaios?

Em 2025, o PubMed indexou praticamente tantos registros classificados como revisão sistemática quanto ECR (Tabela 3). Ioannidis já alertava, em 2016, para a “produção em massa” de revisões sistemáticas e meta-análises redundantes, enganosas ou conflitadas: entre 1991 e 2014, a publicação anual de revisões sistemáticas cresceu 2.728%, contra 153% do total de itens indexados no PubMed.²⁸ O problema do volume, que as revisões vieram resolver, reapareceu dentro delas.

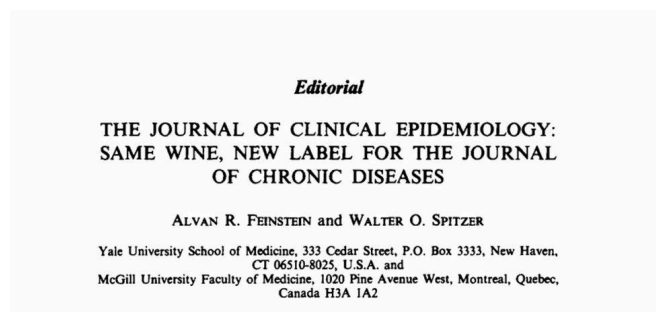
5 Primeiro problema: usar os ensaios na prática clínica

5.1 A epidemiologia clínica

Em 1988, o *Journal of Chronic Diseases*, fundado em 1955, passou a se chamar *Journal of Clinical Epidemiology*, hoje um dos principais periódicos de métodos em pesquisa clínica. No editorial que anunciou a mudança, Alvan Feinstein (1925–2001), da Universidade Yale, e Walter Spitzer, da Universidade McGill, descreveram a “combinação especial de pensamento” exigida pela pesquisa clínica quantitativa (Figura 10; Quadro 2).²⁹

Figura 10 – Editorial de Feinstein e Spitzer (1988) que renomeou o *Journal of Chronic Diseases*, com os trechos destacados na aula.

Dificuldade em usar ECRs na prática clínica



Feinstein AR, Spitzer WO. The journal of Clinical Epidemiology: same wine, new label for the Journal of Chronic Diseases. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(1):1-7. doi: 10.1016/0895-4356(88)90002-9. Erratum in: *J Clin Epidemiol* 1988;41(4):423. PMID: 3275742.

methods for research in quantitative clinical epidemiology. The orientation required a special blend of thought: a sophisticated knowledge of clinical distinctions in human ailments; an intense awareness of epidemiologic subtleties in the way that groups of people are formed and collected; and mathematical attention to the statistical strategies with which results can be quantitatively summarized and interpreted.

Scholars who work in the multi-disciplinary intersection produced by the manifold methodologic challenges of quantitative clinical epidemiology are also relatively homeless. Their interests are often too quantitative or epidemiologic to be appreciated by clinical journals; too clinical to be appreciated by journals of epidemiology or public health; and too clinically or epidemiologically “applied” to be welcomed by journals of mathematical or biological statistics. By opening this multi-disciplinary forum, the JCD became (and, we believe, has remained) the leading outlet for methodologic advances in medical research concerned with groups of people.

Fonte: slide 10 da aula. Reprodução de Feinstein e Spitzer (1988).²⁹

Quadro 2 – As três competências da epidemiologia clínica segundo Feinstein e Spitzer (1988).

Competência	No original	Em português
Clínica	“a sophisticated knowledge of clinical distinctions in human ailments”	Conhecimento sofisticado das distinções clínicas entre as doenças humanas
Epidemiológica	“an intense awareness of epidemiologic subtleties in the way that groups of people are formed and collected”	Atenção intensa às sutilezas da formação e da coleta dos grupos de pessoas estudados
Estatística	“mathematical attention to the statistical strategies with which results can be quantitatively summarized and interpreted”	Atenção matemática às estratégias estatísticas com que os resultados são resumidos e interpretados quantitativamente

Fonte: Feinstein e Spitzer (1988).²⁹

Os editores observavam que quem trabalhava nessa interseção era um pesquisador “relativamente sem-teto”: quantitativo ou epidemiológico demais para os periódicos clínicos, clínico demais para os de epidemiologia e saúde pública, aplicado demais para os de estatística. Poucos profissionais reuniam as três competências, e o periódico pretendia ser o fórum desses poucos. O episódio mostra como era difícil, quatro décadas depois do ensaio da estreptomicina, encontrar médicos dispostos a se aprofundar em epidemiologia e estatística para levar os ECR à prática.

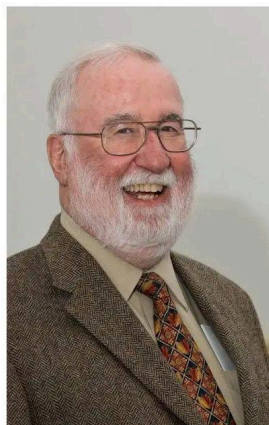
O editorial não criou a expressão “epidemiologia clínica”, proposta por John R. Paul em 1938.³⁰ Feinstein a difundiu a partir da década de 1960, com a série “Clinical epidemiology” publicada nos *Annals of Internal Medicine* em 1968,³¹ e Sackett fundou em 1967, na McMaster, um departamento de epidemiologia clínica e bioestatística (Seção 5.2).³² Em 1988, o campo já existia; faltava-lhe um periódico próprio.

5.2 David Sackett, o “pai da MBE”

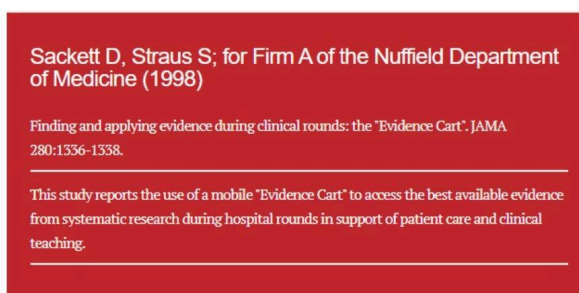
David Sackett (1934–2015) é frequentemente chamado de pai da medicina baseada em evidências. Internista, foi o fundador do Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatística da Universidade McMaster, em Hamilton, no Canadá, criado em 1967 (Figura 11).^{32,33} Sua relação com Feinstein foi de influência intelectual, e não de orientação formal: em 1963 leu um artigo de Feinstein, escreveu-lhe uma “carta de fã” e passou a tê-lo como um “mentor à distância”.^{33,34}

Figura 11 – David Sackett, registro do estudo do “carrinho de evidências” (1998) e a frase sobre o que se aprende na faculdade de medicina.

Dificuldade em usar ECRs na prática clínica



David Sackett



"Half of what you learn in medical school is dead wrong."

He repeated his residency in medicine some 20 years after first training because, although a professor in medical school, he 'wasn't a good enough doctor.'^[4]

Fonte: slide 11 da aula.

Sackett era conhecido pela autocrítica. Repetia que metade do que se aprende na faculdade de medicina se revela errada ou desatualizada em poucos anos, que ninguém sabe dizer qual metade, e que por isso o mais importante é aprender a aprender sozinho.³⁵ Por volta dos 49 anos, já professor da McMaster, concluiu que estava clinicamente desatualizado e voltou a fazer

residência de medicina interna, dedicando-lhe metade do tempo durante dois anos — cerca de duas décadas depois da primeira residência.^{33,34}

“Half of what you’ll learn in medical school will be shown to be either dead wrong or out of date within five years of your graduation; the trouble is that nobody can tell you which half — so the most important thing to learn is how to learn on your own.” (Sackett, citado por Smith, 2003)

5.3 O carrinho de evidências

Sackett levava a busca de evidências literalmente à beira do leito. Em 1994 mudou-se para Oxford para dirigir o Centre for Evidence-Based Medicine, inaugurado em 1995, e atendia no serviço de clínica médica do John Radcliffe Hospital.^{33,36} Ali, a equipe montou o “carrinho de evidências” (*evidence cart*): um móvel sobre rodas com computador portátil, projetor, impressora e várias fontes de evidência — MEDLINE e Cochrane Library em CD-ROM, a série *Rational Clinical Examination* do *JAMA*, os “tópicos avaliados criticamente” (*critically appraised topics*, CATs) produzidos pelo próprio serviço, livros-texto e até um estetoscópio múltiplo (Simulscope), que permitia a vários ouvintes auscultar o mesmo paciente (Figura 12).^{36,37} O PubMed já existia — fora lançado em janeiro de 1996 —, mas o acesso gratuito ao MEDLINE por meio dele só seria anunciado em junho de 1997, dois meses depois do estudo.³⁸

Figura 12 – Resumo do estudo “Finding and applying evidence during clinical rounds: the ‘evidence cart’” (*JAMA*, 1998) e fotografia do carrinho.

Finding and Applying Evidence During Clinical Rounds
The “Evidence Cart”

David L. Sackett, MD; Sharon E. Straus, MD; for Firm A of the Nuffield Department of Medicine

Context.—Physicians need easy access to evidence for clinical decisions while they care for patients but, to our knowledge, no investigators have assessed use of evidence during rounds with house staff.

Objective.—To determine if it was feasible to find and apply evidence during clinical rounds, using an “evidence cart” that contains multiple sources of evidence and the means for projecting and printing them.

Design.—Descriptive feasibility study of use of evidence during 1 month (April 1997) and anonymous questionnaire (May 1997).

Setting.—General medicine inpatient service.

Patients.—Medical students, house staff, fellows, and attending consultant.

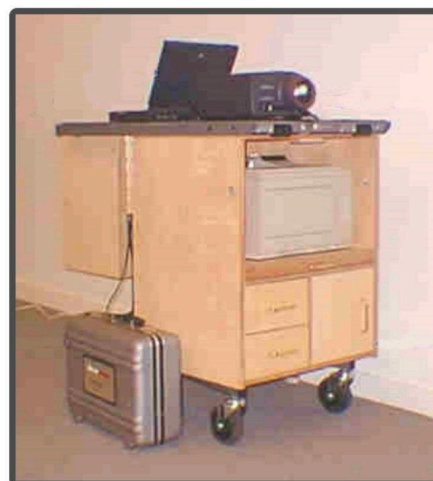
Intervention.—Evidence cart that included 2 secondary sources developed by the department (critically appraised topics [CATs] and Redbook), *Best Evidence*, *JAMA* Rational Clinical Examination series, the Cochrane Library, MEDLINE, a physical examination textbook, a radiology anatomy textbook, and a Simulscope, which allows several people to listen simultaneously to the same signs on physical examination.

Main Outcome Measures.—Number of times sources were used, type of sources searched and success of searches, time needed to search, and whether the search affected patient care.

Results.—The evidence cart was used 98 times, but could not be taken on bedside rounds because of its bulk; hard copies of several sources were taken instead. When the evidence cart was used during team rounds and student rounds, some sources could be accessed quickly enough (10.2–25.4 seconds) to be practical on our service. Of 98 searches, 79 (81%) sought evidence that could affect diagnostic and/or treatment decisions. Seventy-one (90%) of 79 searches regarding patient management were successful, and when assessed from the perspective of the most junior team members responsible for each patient’s evaluation and management, 37 (52%) of the 71 successful searches confirmed their current or tentative diagnostic or treatment plans, 18 (25%) led to a new diagnostic skill, an additional test, or a new management decision, and 16 (23%) corrected a previous clinical skill, diagnostic test, or treatment. When the cart was removed, the perceived need for evidence rose sharply, but a search for it was carried out only 12% of the time (5 searches performed out of the 41 times evidence was needed).

Conclusions.—Making evidence quickly available to clinicians on a busy medical inpatient service using an evidence cart increased the extent to which evidence was sought and incorporated into patient care decisions.

JAMA. 1998;280:1336-1338



Fonte: slide 12 da aula. Reprodução de Sackett e Straus (1998).³⁷

O estudo de viabilidade, conduzido durante um mês, em abril de 1997, e publicado no *JAMA* em 1998, mostrou que a evidência podia ser encontrada em segundos e alterava condutas (Tabela 4). O carrinho, porém, era volumoso demais para circular entre os leitos nas visitas, e nessas

ocasiões a equipe levava cópias impressas. Retirado o carrinho, a necessidade percebida de evidência aumentou, mas a busca passou a ser feita em apenas 12% das vezes.³⁷

Tabela 4 – Resultados do estudo do “carrinho de evidências” (Oxford, abril de 1997).

Indicador	Resultado
Usos do carrinho no mês	98
Buscas com potencial de alterar decisões diagnósticas ou terapêuticas	79 (81%)
Buscas bem-sucedidas entre essas 79	71 (90%)
Tempo de acesso às fontes mais ágeis	10,2 a 25,4 segundos
Buscas bem-sucedidas que confirmaram o plano diagnóstico ou terapêutico	37 de 71 (52%)
... que levaram a nova habilidade diagnóstica, novo exame ou nova decisão	18 de 71 (25%)
... que corrigiram habilidade, exame ou tratamento anterior	16 de 71 (23%)
Após a retirada do carrinho: buscas feitas quando havia necessidade de evidência	5 de 41 (12%)

Fonte: Sackett e Straus (1998).³⁷

5.4 Gordon Guyatt e o nascimento do termo (1991)

Gordon Guyatt (n. 1953), formado na McMaster e discípulo de Sackett, coordenava o programa de residência de medicina interna da universidade quando propôs, em 1990, chamar de “medicina científica” a abordagem que ensinavam. Os colegas reagiram com fúria: o nome sugeria que o resto da medicina não era científico. A segunda proposta prosperou — *evidence-based medicine*.^{39,40} A primeira publicação do termo é um editorial de uma página no *ACP Journal Club*, de março/abril de 1991 (Figura 13).⁴¹

Figura 13 – Gordon Guyatt e o editorial “Evidence-based medicine” (*ACP Journal Club*, 1991): da avaliação crítica à MBE.**Gordon Guyatt****EDITORIAL****Evidence-Based Medicine**

An internist sees a 70-year-old man whose main problem is fatigue. The initial investigation reveals a hemoglobin of 90 g/L. The internist suspects iron deficiency anemia. How might she proceed?

The way of the past
When faced with this situation during her training just a few years earlier, the internist was told by the attending physician that one ordered serum ferritin and transferrin saturation and proceeded according to the results. She now follows this path. If both results are above the laboratory's cut-off point, she will look for an alternative diagnosis. If the results of the tests conflict, she can proceed according to her own clinical instincts, ask a more senior colleague or local hematologist how the results should be interpreted, or consult a textbook.

The way of the future
The internist asks herself whether she knows the diagnostic properties of the tests she is considering ordering and realizes she does not. She turns to the microcomputer in her office, which has a modem and inexpensive software to link by telephone to MEDLINE. She conducts a quick, computerized literature search, using the indexing terms "iron deficiency anemia" and "sensitivity and specificity," and retrieves seven citations at a cost of \$0.79. When she surveys the titles, one appears directly relevant (1).

She faxes the citation to the library at the local hospital and picks up the article when she does rounds the next morning. She reviews the paper and finds that it meets criteria she has previously learned about validating a diagnostic test (2) and that the results are applicable to patients like hers.

The study shows that she should order a serum ferritin level, but not transferrin saturation, which is less powerful and adds no useful information. She also finds that her laboratory's normal range for the test is misleading. The internist estimates the pretest likelihood of iron deficiency and orders the test. When the result is available, she uses data from the article to determine the sensitivity and specificity associated with the serum ferritin value obtained, calculates the post-test probability of iron deficiency, and then decides on further management.

Discussion
The way of the future described above depicts an important advance in the inclusion of new evidence into clinical practice. Clinicians were formerly taught to look to authority (whether a textbook, an expert lecturer, or a local senior physician) to resolve issues of patient management. Evidence-based medicine uses additional strategies, including quickly tracking down publications of studies that are directly relevant to the clinical problem, critically appraising these studies, and applying the results of the best studies to the clinical problem at hand. It may also involve applying the scientific method in determining the opti-

mal management of the individual patient (3).

For the clinician, evidence-based medicine requires skills of literature retrieval, critical appraisal, and information synthesis. It also requires judgment of the applicability of evidence to the patient at hand and systematic approaches to make decisions when direct evidence is not available. The primary purpose of *ACP Journal Club* is to help make evidence-based medicine more feasible for internists by extracting new, sound clinical evidence from the morass of the biomedical literature so that practitioners can get at it.

Gordon H. Guyatt, MD, MSc

References

1. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990;88:205-9.
2. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology, a Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company. (in press for 1991).
3. Guyatt GH, Kistner JL, Jaeschke R, et al. The *n-of-1* randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med*. 1990;112:293-9.

"Interested in acquiring or enhancing these skills? Attend the ACP Annual Meeting, 11-13 April 1991, for workshops on Searching the Literature on MEDLINE and Using the Clinical Literature to Solve Clinical Problems — The Editor

Critical appraisal → EBM

Fonte: slide 13 da aula. Reprodução de Guyatt (1991).⁴¹

O editorial contrapõe dois modos de conduzir o mesmo caso: um homem de 70 anos com fadiga e hemoglobina de 90 g/L, com suspeita de anemia ferropriva (Quadro 3). No “caminho do passado”, a internista pede ferritina e saturação de transferrina porque assim lhe ensinaram, interpreta os resultados pelos limites do laboratório e, se os exames divergirem, recorre ao instinto, a um colega mais experiente, ao hematologista ou a um livro-texto. No “caminho do futuro”, ela percebe que não conhece as propriedades diagnósticas dos testes, faz pelo computador do consultório uma busca rápida no MEDLINE (sete referências, ao custo de US\$ 0,79), avalia criticamente o estudo relevante e conclui que deve pedir apenas a ferritina, porque a saturação de transferrina não acrescenta informação; estima a probabilidade pré-teste e, com a sensibilidade e a especificidade, calcula a probabilidade pós-teste. Uma nota do editor, ao fim do texto, convidava os leitores para oficinas de busca no MEDLINE e de uso da literatura clínica no encontro anual do American College of Physicians, em abril de 1991.⁴¹

Quadro 3 – O “caminho do passado” e o “caminho do futuro” no editorial de Guyatt (1991).

	Caminho do passado	Caminho do futuro
Origem da conduta	O que o preceptor ensinou	Busca dirigida na literatura (MEDLINE)
Exames solicitados	Ferritina e saturação de transferrina	Apenas ferritina
Interpretação	Limites de normalidade do laboratório	Probabilidade pré-teste, sensibilidade e especificidade, probabilidade pós-teste
Diante da dúvida	Instinto, colega mais experiente, hematologista ou livro-texto	Avaliação crítica do estudo e aplicação ao paciente

Fonte: elaborado a partir de Guyatt (1991).⁴¹

O texto resume a mudança: os clínicos “eram antigamente ensinados a recorrer à autoridade (seja um livro-texto, um palestrante especialista ou um médico sênior local)”; a MBE acrescenta estratégias como “localizar rapidamente publicações de estudos diretamente relevantes para o problema clínico, avaliá-los criticamente e aplicar os resultados dos melhores estudos ao problema em questão”.⁴¹ A professora Rachel Riera costuma condensar a origem do movimento numa fórmula: medicina baseada em evidências é avaliação crítica da literatura aplicada ao cuidado do paciente. O slide resume a mesma ideia numa seta: *critical appraisal* → *EBM*.

SAIBA MAIS Do editorial ao “novo paradigma” (1992)

Em 1992, o Evidence-Based Medicine Working Group, liderado por Guyatt, publicou no *JAMA* o artigo que levou o termo ao grande público médico. A abertura é deliberadamente provocativa: “Está emergindo um novo paradigma para a prática médica. A medicina baseada em evidências tira a ênfase da intuição, da experiência clínica não sistemática e do raciocínio fisiopatológico como fundamentos suficientes para a decisão clínica e enfatiza o exame das evidências da pesquisa clínica.”⁴² Foi essa ênfase inicial — a experiência rebaixada a fonte “não sistemática” — que as formulações seguintes procuraram corrigir (Seção 8).

EM RESUMO

- A epidemiologia clínica reuniu clínica, epidemiologia e estatística, competências raras numa mesma pessoa.
- Sackett levou a avaliação crítica à beira do leito; Guyatt deu nome ao movimento em 1991.
- Na origem, MBE é avaliação crítica da literatura aplicada ao paciente individual.

6 Segundo problema: o acúmulo de ensaios

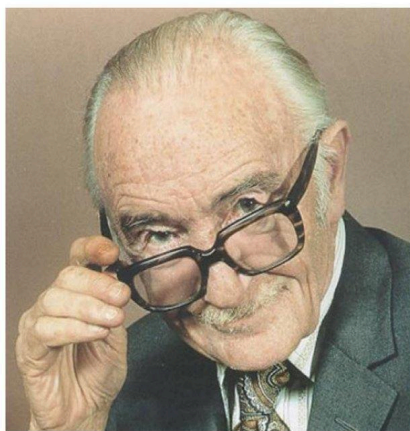
6.1 Archie Cochrane e o chamado de 1979

Archibald (Archie) Cochrane (1909–1988) era epidemiologista britânico. Em 1979, num texto publicado nas atas de um simpósio do Office of Health Economics sobre os medicamentos do ano 2000, fez uma revisão crítica da profissão médica entre 1931 e 1971. Ao tentar ordenar as especialidades segundo o quanto haviam usado ECR para avaliar o que faziam, e o quanto agiam de acordo com os resultados, desistiu por falta de dados, e escreveu a frase que daria origem a um movimento (Figura 14):⁴³

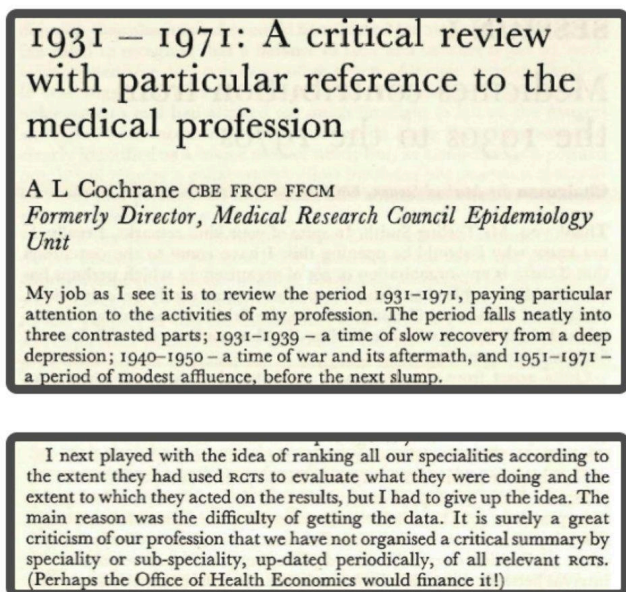
“É certamente uma grande crítica à nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade ou subespecialidade, atualizado periodicamente, de todos os ECR relevantes. (Talvez o Office of Health Economics o financiasse!)” (Cochrane, 1979; tradução livre). No original: “It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary by speciality or sub-speciality, up-dated periodically, of all relevant RCTs. (Perhaps the Office of Health Economics would finance it!)”

Figura 14 – Archie Cochrane e trechos de “1931–1971: a critical review with particular reference to the medical profession” (1979).

ECRs começaram a se acumular



Archie Cochrane



Fonte: slide 15 da aula. Reprodução de Cochrane (1979).⁴³

Um detalhe para quem cita de segunda mão: muitas transcrições dessa frase, inclusive em publicações ligadas à própria Cochrane, trazem “adapted periodically”; o fac-símile do texto original, reproduzido no slide 15, traz “up-dated periodically”.⁴⁴ A diferença é pequena, mas ilustra por que convém conferir citações na fonte primária.

O texto pedia uma institucionalização. Cochrane não inventou a revisão sistemática — o próprio termo ainda não existia —, e já havia quem sintetizasse estudos de forma estruturada. Documentos históricos da McMaster trazem indícios de que o grupo de Sackett já produzia sínteses críticas, estruturadas e periodicamente atualizadas (Pacheco e Riera, trabalho em

avaliação para publicação). O mérito de Cochrane foi pedir que a síntese de todos os ensaios se tornasse regra: nenhuma recomendação sem uma síntese prévia e completa das evidências. O pedido foi atendido no plano normativo, e as diretrizes elaboradas segundo os padrões atuais partem de revisões sistemáticas; a qualidade metodológica das diretrizes publicadas, contudo, ainda é moderada a baixa em boa parte dos casos.⁴⁵

SAIBA MAIS A “colher de pau” da obstetrícia

Ao comparar as especialidades, Cochrane concedeu à obstetrícia e à ginecologia a “colher de pau” (*wooden spoon*, prêmio simbólico ao último colocado), como a especialidade médica menos informada por evidências científicas.⁴⁶ A provocação teria consequências, como se verá na Seção 6.4.

6.2 Um ensaio clínico num campo de prisioneiros

A trajetória de Cochrane ajuda a entender o tom do chamado. Médico do exército britânico na Segunda Guerra Mundial, foi capturado em Creta em 1941 e levado para um campo de trânsito de prisioneiros de guerra (*Dulag*) em Salônica, na Grécia — e não para um campo de concentração —, onde se tornou o médico responsável por milhares de prisioneiros famintos (o número varia entre as fontes, de 8 mil a 20 mil), acometidos por difteria, febre tifoide e outras doenças. Ali conduziu o que chamou de seu “primeiro, pior e mais bem-sucedido ensaio clínico” (Figura 15).⁴⁷⁻⁵⁰

Figura 15 – Artigo de Pacheco, Martimbianco e Riera (2021) sobre a condução de ensaios clínicos em tempos de guerra, com os trechos sobre o ensaio de Cochrane em Salônica.



Journal of Clinical Epidemiology 132 (2021) 131–132



COVID-19 ARTICLE

The COVID-19 pandemic and a reflection on the conduct of clinical trials in times of war

Rafael Leite Pacheco^{a,b,c,*}, Ana Luiza Cabrera Martimbianco^{b,d}, Rachel Riera^{b,c}

2. What is it like to conduct a controlled trial during a war?

The sustained use of the war analogy reminds us of one piece of experience professor Archibald Cochrane shared with us in his article “Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial” [3].

In this small piece, Cochrane presents us his memories as a war prisoner in Salonica, Greece, in 1941. He tells us how he was led to being the medical in charge of 8,000 hungry prisoners, who were affected by several conditions, including diphtheria and typhoid fever.

The focus of the article is around the increasing incidence of “ankle edema” he observed after some period of imprisonment. As expected, the situation in the camp was very precarious. Cochrane mentions some occasions where the guards deliberately shot his staff and how devastating was the results of a grenade that was thrown in “a crowded latrine.” He even mentions a bullet that passed through his hair during clinical rounds after one unjustified shooting.

As the situation of the patients with edema was getting worse, Cochrane started to argue with the guards that action

were significantly better.

At that time, he seemed satisfied with the trial conduction, despite mentioning some challenges, such as having his staff “under frequent threat of being shot” or that he had to measure frequency urination, as he did not have “buckets” to measure volume.

Armed with the results from his experimentation, Co-

...plied yeast to treat the prisoners. At the end of the article, Cochrane makes a reflection that the trial was not that good, as he was testing the wrong hypothesis and that patients probably recovered from the small amount of proteins the yeast provided. In the last sentence, however, he states that “it was amazing what a little bit of science and a little bit of luck achieved.”

Fonte: slide 16 da aula. Reprodução de Pacheco et al. (2021).⁴⁹

Os prisioneiros desenvolviam edema que avançava acima dos joelhos, e o próprio Cochrane estava entre eles. Ele suspeitou de edema de fome, por deficiência de proteínas, mas os alemães recusaram a dosagem das proteínas séricas. Lembrou-se então de ter lido sobre o “beribéri úmido”, causado por deficiência de vitamina B, e decidiu testar essa hipótese. Com levedura

comprada no mercado clandestino, alocou 20 jovens com edema em duas enfermarias: dez receberam levedura três vezes ao dia; dez, um comprimido diário de vitamina C. Como não tinha baldes para medir o volume urinário, pediu que cada homem contasse quantas vezes urinava em 24 horas (Tabela 5).^{47,48}

No quarto dia a diferença era nítida: oito dos dez homens do grupo da levedura sentiam-se melhor; no grupo da vitamina C, nenhum. Cochrane redigiu os resultados e os levou às autoridades alemãs. Na manhã seguinte chegou ao campo grande quantidade de levedura, a ração aumentou e o edema regrediu. Anos depois, ele próprio julgou o ensaio com severidade: testara a hipótese errada, pois o edema era quase certamente hipoproteico e a melhora provavelmente se deveu à pequena quantidade de proteína da levedura; os grupos não foram randomizados; a medida de desfecho era precária; o seguimento, curto. Ainda assim, concluiu que “foi espantoso o que um pouco de ciência e um pouco de sorte conseguiram”.^{48,49}

Tabela 5 – O ensaio de Cochrane em Salônica (1941) visto com os critérios de hoje.

Elemento	Como foi feito	Limitação apontada pelo próprio Cochrane
Participantes	20 prisioneiros jovens com edema acima dos joelhos	Amostra muito pequena
Hipótese	Beribéri úmido (deficiência de vitamina B)	Hipótese errada: o edema era quase certamente hipoproteico
Intervenção	Levedura, três vezes ao dia	—
Controle	Um comprimido de vitamina C por dia	—
Alocação	Duas enfermarias de 10 homens	Sem randomização
Desfecho	Número de micções em 24 horas, por falta de baldes para medir o volume	Medida “lamentável” (<i>pitiful</i>)
Resultado	Melhora relatada por 8 de 10 no grupo da levedura e por nenhum no grupo da vitamina C	Seguimento curto

Fonte: Cochrane (1984);⁴⁷ relato autobiográfico reproduzido pela James Lind Library;⁴⁸ Pacheco et al. (2021).⁴⁹

Para quem conduz um ensaio clínico no doutorado e enfrenta dificuldades, a lista de “eventos adversos” de Cochrane serve de consolo: guardas que atiravam deliberadamente na equipe, uma granada lançada numa latrina lotada, uma bala que lhe passou pelos cabelos durante a visita aos doentes.⁴⁹

Depois da guerra, Cochrane dedicou-se à epidemiologia. Integrou a Unidade de Pesquisa em Pneumoconiose do MRC (1948–1960), foi professor de tuberculose e doenças torácicas na Welsh National School of Medicine (1960–1969) e dirigiu a Unidade de Epidemiologia do MRC em Cardiff (1960–1974).^{50,51} Foi defensor do Serviço Nacional de Saúde britânico (NHS) — instituído em 5 de julho de 1948, sob o ministro da Saúde Aneurin Bevan,⁵² e frequentemente lembrado no Brasil como uma das referências do SUS — e, ao mesmo tempo, um de seus críticos mais exigentes: em *Effectiveness and Efficiency* (1972), defendeu que, sendo os recursos sempre limitados, eles deveriam ser usados para oferecer com equidade as intervenções cuja efetividade tivesse sido demonstrada por avaliações adequadas, sobretudo ECR.^{50,53}

6.3 Gene Glass e a palavra “meta-análise” (1976)

O termo meta-análise surgiu antes de revisão sistemática, e fora da medicina. Em abril de 1976, em seu discurso presidencial na American Educational Research Association, o estatístico educacional Gene V. Glass, da Universidade do Colorado, distinguiu três níveis de análise de dados e cunhou a expressão (Figura 16; Quadro 4).^{54,55} A necessidade lhe parecia clara: a literatura sobre dezenas de temas em educação crescia a uma velocidade espantosa, e os achados eram frágeis, variando de modo confuso entre contextos e populações. “Onde dez estudos poderiam bastar para resolver uma questão em biologia, dez estudos sobre instrução assistida por computador ou sobre leitura podem não mostrar duas vezes o mesmo padrão de resultados.”⁵⁴

Figura 16 – Registro de Glass (1976) na James Lind Library, fotografia de Gene V. Glass e primeira página de “Primary, secondary, and meta-analysis of research”.



Fonte: slide 17 da aula. Reprodução de Glass (1976).⁵⁴

Quadro 4 – Os três níveis de análise de dados segundo Glass (1976).

Nível	Definição de Glass
Análise primária	Análise original dos dados de um estudo; o que se imagina habitualmente como aplicação de métodos estatísticos.
Análise secundária	Reanálise dos dados para responder à pergunta original com técnicas estatísticas melhores, ou para responder a novas perguntas com dados antigos.
Meta-análise	“Análise das análises”: análise estatística de uma grande coleção de resultados de estudos individuais, com o propósito de integrar os achados. Alternativa rigorosa às discussões casuais e narrativas que tentam dar sentido a uma literatura em rápida expansão.

Fonte: Glass (1976), tradução livre.⁵⁴

O problema concreto que movia Glass era a psicoterapia. Hans Eysenck havia proclamado que ela era inútil, um placebo quando muito, e Glass considerou a conclusão uma ameaça pessoal. Com

Mary Lee Smith, combinou os resultados de 375 estudos controlados e mostrou que o paciente típico em psicoterapia ficava em situação melhor do que 75% dos não tratados.^{55,56} Três anos depois do discurso de Glass, Cochrane faria seu chamado à medicina.

SAIBA MAIS Meta-análises antes do nome

- **1904:** Karl Pearson combina estatísticas de várias séries sobre a inoculação contra a febre tifoide no exército britânico.⁵⁷
- **1907:** Joseph Goldberger reúne dados de diferentes estudos sobre portadores do bacilo da febre tifoide.⁵⁸
- **1932:** Fisher apresenta um método para combinar valores de p de estudos independentes.⁵⁹
- **1954:** William Cochran sistematiza a combinação de estimativas de diferentes experimentos e o teste de heterogeneidade que hoje leva seu nome (Q de Cochran).⁶⁰

O nome veio depois da prática, como tantas vezes em ciência.

6.4 Iain Chalmers e a obstetrícia

A resposta mais completa ao chamado de Cochrane veio justamente da especialidade que ele havia rebaixado. Iain Chalmers (n. 1943), médico britânico que se dedicou à epidemiologia perinatal, dirigiu a National Perinatal Epidemiology Unit, em Oxford, de 1978 a 1992. Nesse período, sua equipe montou o *Oxford Database of Perinatal Trials*, um registro de ensaios controlados em gestação e parto, e produziu revisões sistemáticas, com meta-análises, sobre praticamente todas as intervenções da área. O resultado foi publicado em 1989 em dois volumes, *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, editados por Chalmers, Murray Enkin e Marc Keirse, com mais de cem colaboradores (Figura 17).^{44,61,62} As revisões passaram a ser mantidas e atualizadas em formato eletrônico; em 1994, a base correspondente, a *Cochrane Pregnancy and Childbirth Database*, reunia 615 revisões.⁴⁴

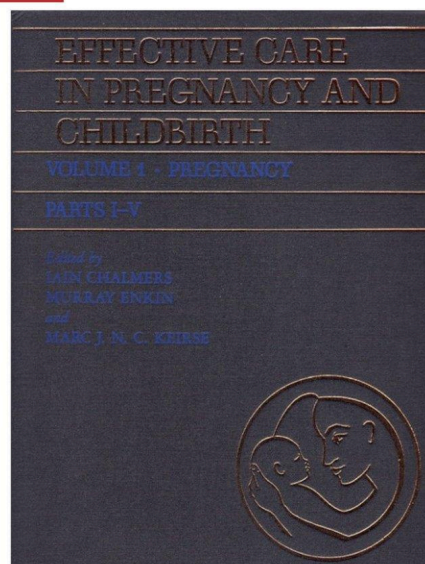
Figura 17 – Iain Chalmers e o primeiro volume de *Effective Care in Pregnancy and Childbirth* (1989).

Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC (1989)

Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press.



Iain Chalmers



Fonte: slide 18 da aula.

Cochrane escreveu o prefácio, datado de 1987, pouco antes de sua morte em junho de 1988, e reconheceu ali a primeira resposta ao seu desafio: a revisão sistemática dos ensaios randomizados da prática obstétrica apresentada no livro era “uma conquista nova, um verdadeiro marco na história dos ensaios randomizados e da avaliação do cuidado”, que ele esperava ver “amplamente copiada por outras especialidades”.^{61,63} A especialidade da colher de pau tornou-se a primeira a ter suas evidências sistematicamente organizadas — e Chalmers tomou para si a tarefa de estender o modelo às demais.

6.5 A Colaboração Cochrane (1993)

O passo seguinte foi estender o modelo a toda a medicina. Entre 1991 e 1992, o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento do NHS, dirigido por Michael Peckham, aceitou financiar por três anos um “Centro Cochrane”. O UK Cochrane Centre abriu em Oxford em outubro de 1992, sob a direção de Chalmers, com papel decisivo de Muir Gray, um dos articuladores da iniciativa. Em outubro de 1993, cerca de 80 pessoas reuniram-se em Oxford no primeiro Colóquio e fundaram a Colaboração Cochrane, assim batizada em homenagem a Archie Cochrane, morto cinco anos antes, em junho de 1988.^{44,62-64}

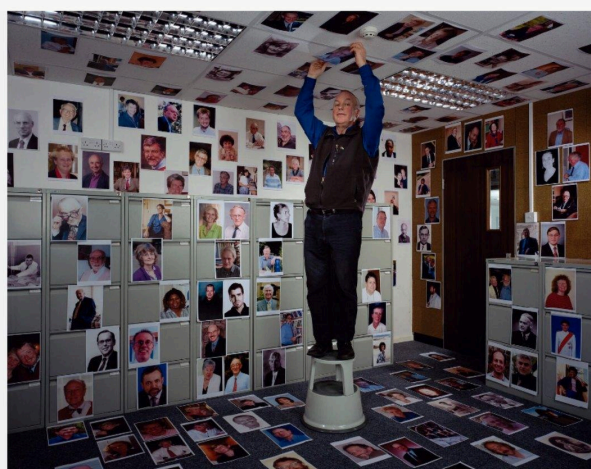
Uma anedota contada em aula ilustra a disputa pelo financiamento: Chalmers teria deixado acesa, todos os dias, a luz do escritório, para que Muir Gray o julgasse um trabalhador incansável e apoiasse o projeto; anos depois, teria confessado que não estava lá. Não foi possível localizar registro publicado do episódio, e a decisão de financiar o centro coube ao programa dirigido por Peckham.⁶²⁻⁶⁴

O logotipo da Cochrane é, ele próprio, uma meta-análise (Figura 18). Representa os ensaios de um curso curto e barato de corticosteroide administrado a gestantes com risco de parto prematuro. O primeiro ensaio, de Liggins e Howie, foi publicado em 1972;⁶⁵ ao longo da década seguinte outros se acumularam, mas, lidos isoladamente, pareciam inconsistentes, e obstetras e neonatologistas divergiam sobre o uso. Só a revisão sistemática do fim da década de 1980 — 12 ensaios e mais de 3 mil participantes, publicada por Crowley, Chalmers e Keirse em 1990 — deixou claro que o tratamento reduz a morte neonatal por complicações da prematuridade.⁶⁶ Até lá, muitos recém-nascidos provavelmente morreram sem necessidade. A evidência atual confirma o benefício com certeza alta (Tabela 6).⁶⁷

Figura 18 – Logotipo da Colaboração Cochrane, que representa uma meta-análise dos ensaios de corticosteroide antenatal, e retrato de Sir Iain Chalmers na National Portrait Gallery, em Londres.



Sir Iain Geoffrey Chalmers



© Julia Fullerton-Batten / National Portrait Gallery, London

Fonte: slide 19 da aula. Retrato: © Julia Fullerton-Batten / National Portrait Gallery, London.

Tabela 6 – Corticosteroide antenatal para gestantes com risco de parto prematuro: estimativas da revisão Cochrane atual.

Desfecho	RR (IC 95%)	Ensaios / participantes	Certeza da evidência
Morte perinatal	0,85 (0,77–0,93)	14 / 9.833	Alta
Morte neonatal	0,78 (0,70–0,87)	22 / 10.609	Alta
Síndrome do desconforto respiratório	0,71 (0,65–0,78)	26 / 11.183	Alta

Fonte: McGoldrick et al. (2020), revisão com 27 ensaios e 11.272 mulheres.⁶⁷ RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

A Colaboração nasceu com a missão de preparar, manter atualizadas e tornar acessíveis revisões sistemáticas dos efeitos das intervenções em saúde, aperfeiçoando continuamente seus métodos. Quem faz hoje uma revisão Cochrane participa desse projeto. As primeiras revisões eram metodologicamente mais simples que as atuais; hoje, com protocolo registrado, busca exaustiva e avaliação do risco de viés e da certeza da evidência, uma revisão sistemática leva em média 67 semanas entre o registro e a publicação, com uma equipe de cerca de cinco autores — e, num doutorado, não raro ocupa anos.⁶⁸

Conta-se que, quando a National Portrait Gallery, em Londres, quis um retrato de Chalmers, ele relutou em aparecer sozinho, pois a Cochrane era obra de muitos. O resultado é a fotografia de Julia Fullerton-Batten, de 2006, que o mostra no escritório, equilibrado sobre um banquinho, cercado por fotografias de colaboradores espalhadas pelas paredes, pelo teto e pelo chão — uma síntese visual do espírito colaborativo que ele quis imprimir à iniciativa (Figura 18).⁶⁹

6.6 O Brasil, a UNIFESP e a Cochrane

Para mostrar o alcance mundial do projeto, Chalmers estimulou a criação de centros Cochrane em vários países. Em 31 de outubro de 1996 foi fundado na UNIFESP o Centro Cochrane do Brasil, por iniciativa do Prof. Álvaro Nagib Atallah, e inaugurado pelo próprio Chalmers. Foi o primeiro centro Cochrane num país em desenvolvimento.^{70,71} Em 2007, São Paulo sediou o 15º Colóquio Cochrane, com cerca de mil participantes.⁷⁰

Como relatado em aula, durante ao menos quinze anos a produção brasileira de revisões sistemáticas e meta-análises esteve fortemente concentrada na UNIFESP, e o começo não foi fácil. O Prof. Delcio Matos, um dos pioneiros das revisões sistemáticas em cirurgia na EPM, contava que no início “riam” do grupo — e que, anos depois, muitos dos que riam passaram a procurá-los para aprender a fazer revisões.

O vínculo mais notável, porém, é outro. Karla Soares-Weiser, médica formada pela Universidade Federal de Minas Gerais (1987), psiquiatra (1991) e mestre pela UNICAMP (1994), doutorou-se em 1997 num programa conjunto da UNIFESP com a Universidade de Oxford, com uma meta-análise dos ensaios clínicos sobre discinesia tardia induzida por neurolépticos. No mesmo ano, assinou com Clive Adams um artigo que apresentava a Colaboração Cochrane aos psiquiatras.^{72,73} Foi editora-chefe adjunta (2015–2019) e editora-chefe da *Cochrane Library* (2019–2025) e, em setembro de 2025, foi nomeada diretora-executiva (*chief executive officer*) da Cochrane, cargo que já ocupava interinamente desde março daquele ano.^{73,74} A organização nascida do chamado de Cochrane é hoje dirigida por uma doutora pela UNIFESP.

EM RESUMO

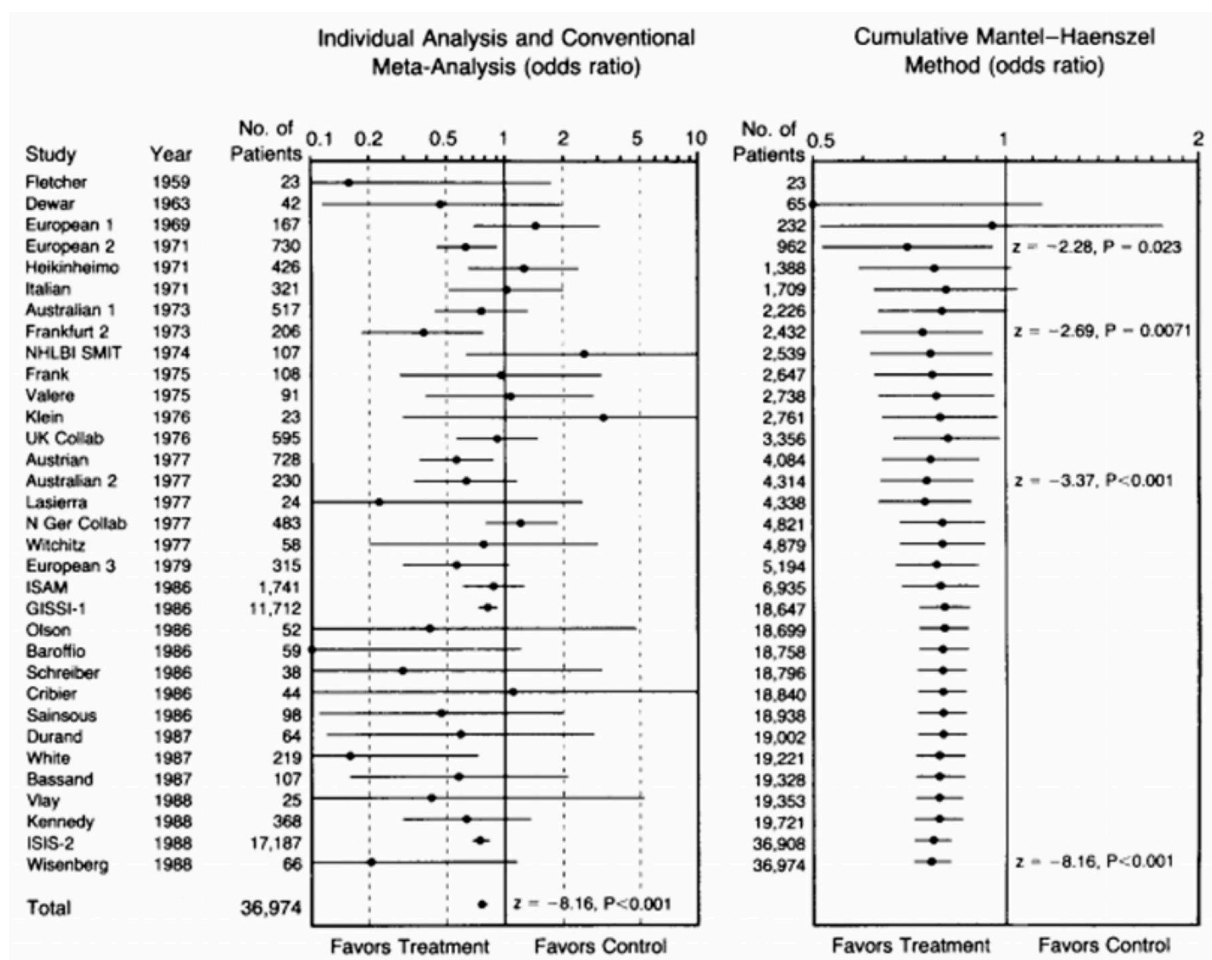
- Cochrane (1979) pediu sínteses críticas, por especialidade e periodicamente atualizadas, de todos os ECR relevantes.
- O termo meta-análise (Glass, 1976) antecedeu o de revisão sistemática, e a prática de combinar estudos antecedeu ambos.
- Chalmers organizou as evidências da obstetrícia (1989) e liderou a fundação da Colaboração Cochrane (1993).
- A UNIFESP abrigou, em 1996, o primeiro centro Cochrane de um país em desenvolvimento; uma doutora pela UNIFESP dirige hoje a Cochrane.

7 O custo de não sintetizar: a meta-análise cumulativa da estreptoquinase

A formalização da meta-análise assustou os médicos, e um estudo em particular mostrou por quê. Durante décadas, o tratamento do infarto agudo do miocárdio foi essencialmente de suporte — oxigênio, analgesia com morfina, repouso —, sem terapia capaz de desfazer a oclusão coronariana. A estreptoquinase, um trombolítico, foi testada em ensaios clínicos desde 1959: 23 pacientes no primeiro ensaio (Fletcher, 1959), 42 no segundo (Dewar, 1963), até os grandes ensaios GISSI-1 (1986; 11.712 pacientes) e ISIS-2 (1988; 17.187 pacientes).⁷⁵

Em 1992, Joseph Lau, Elliott Antman, Thomas C. Chalmers (pesquisador norte-americano, não confundir com Iain Chalmers) e colaboradores fizeram um exercício retrospectivo: se a meta-análise já existisse em 1959, quando se teria sabido que a estreptoquinase funciona? Para responder, usaram a meta-análise cumulativa. Os ensaios são ordenados cronologicamente e a meta-análise é refeita a cada novo estudo: a segunda linha combina os dois primeiros ensaios, a terceira, os três primeiros, e assim por diante (Figura 19).⁷⁵

Figura 19 – Ensaios de estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio: análise individual e meta-análise convencional (à esquerda) e meta-análise cumulativa pelo método de Mantel-Haenszel (à direita), em razão de chances.



Fonte: slides 20 e 21 da aula. Reprodução de Lau et al. (1992).⁷⁵

A resposta foi desconcertante. Em 1973, depois de apenas oito ensaios com 2.432 pacientes, a redução da mortalidade já era consistente e estatisticamente significativa (razão de chances [OR] 0,74; IC 95% 0,59–0,92). Os 25 ensaios seguintes, que randomizaram mais 34.542 pacientes até 1988, praticamente não mudaram a estimativa; apenas estreitaram o intervalo de confiança (Tabela 7).⁷⁵ Do ponto de vista estatístico, quase todos foram desnecessários para estabelecer a eficácia da estreptoquinase, inclusive o GISSI-1 e o ISIS-2 — este último, um ensaio fatorial que também demonstrou o benefício da aspirina.⁷⁶ Do ponto de vista ético, a conclusão é mais dura: se houvesse um método para agregar o conhecimento acumulado, boa parte desses ensaios teria sido considerada antiética, porque dezenas de milhares de pacientes foram randomizados para o controle quando a eficácia já poderia ser conhecida.

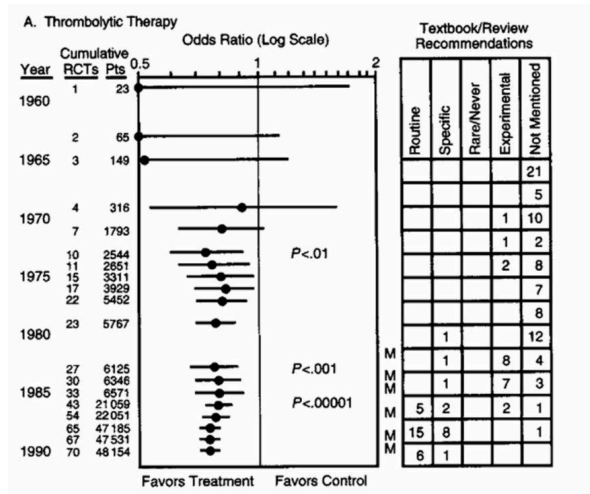
Tabela 7 – Marcos da meta-análise cumulativa da estreptoquinase intravenosa no infarto agudo do miocárdio.

Ano	Ensaio acumulados	Pacientes acumulados	Situação da evidência
1959	1	23	Primeiro ensaio (Fletcher)
1971	4	962	Significância nominal ($P = 0,023$), perdida com os ensaios seguintes
1973	8	2.432	Redução consistente da mortalidade: OR 0,74 (IC 95% 0,59–0,92); $P = 0,007$
1977	15	4.314	$P < 0,001$
1986	21	18.647	Inclusão do GISSI-1 (11.712 pacientes)
1988	33	36.974	Inclusão do ISIS-2 (17.187 pacientes); estimativa praticamente inalterada ($z = -8,16$; $P < 0,001$)

Fonte: Lau et al. (1992), resumo e painel cumulativo (Figura 19).⁷⁵ OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança.

Os autores foram além (Figura 20). Compararam a evidência cumulativa com as recomendações de livros-texto e de artigos de revisão escritos por especialistas na mesma época. Durante anos, a trombólise sequer era mencionada na maioria das recomendações; quando passou a ser, aparecia como tratamento experimental. As recomendações de uso rotineiro só se tornaram frequentes no fim da década de 1980: os trombolíticos só passaram a ser recomendados pela maioria dos especialistas, mesmo para indicações específicas, cerca de 13 anos depois do momento em que sua eficácia poderia ter sido demonstrada.^{77,78} Em 1987, a 2ª edição do *Oxford Textbook of Medicine* ainda afirmava que o benefício não estava estabelecido.⁷⁸

Figura 20 – Meta-análise cumulativa da terapia trombolítica comparada às recomendações de livros-texto e artigos de revisão (rotina, indicação específica, raramente/nunca, experimental, não mencionada); e o capítulo de Chalmers sobre as consequências letais de não usar toda a evidência disponível.



Chalmers I. The lethal consequences of failing to make use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the need for systematic reviews. In: Rothwell P, ed. Treating individuals: from randomised trials to personalised medicine. London: Lancet, 2007: 37-58.

2

The lethal consequences of failing to make full use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews

Iain Chalmers

Fonte: slide 22 da aula. Reprodução de Antman et al. (1992) e de Chalmers (2007).^{77,79}

Iain Chalmers reuniu este e outros casos num capítulo de título eloquente: “As consequências letais de não usar plenamente toda a evidência relevante sobre os efeitos dos tratamentos médicos”.⁷⁹ O caso da estreptoquinase é provavelmente o mais expressivo: além dos pacientes randomizados desnecessariamente para o controle, houve mais de uma década de infartos tratados sem uma intervenção que reduz a mortalidade, porque as evidências estavam desorganizadas. O estudo foi um susto para a comunidade médica. Depois dele, tornou-se indefensável elaborar diretrizes sem uma síntese prévia e sistemática dos ensaios disponíveis.

CONCEITO-CHAVE Como ler um gráfico de floresta (forest plot)

- Cada linha horizontal é um estudo. O ponto (ou quadrado) é a estimativa do efeito — aqui, a razão de chances (OR) de morte — e a linha é seu intervalo de confiança de 95%.
- A linha vertical em 1 é a linha de nulidade. OR menor que 1 favorece o tratamento (*Favors Treatment*); maior que 1, o controle (*Favors Control*).
- Um intervalo que cruza a linha de nulidade é compatível com ausência de efeito. Quanto maior o estudo, mais estreito o intervalo, como se vê ao comparar o GISSI-1 e o ISIS-2 com os pequenos ensaios da Figura 19.
- A estimativa combinada (“Total”) pondera os estudos segundo a informação que cada um carrega; no método de Mantel-Haenszel, os pesos dependem do tamanho e do número de eventos de cada estudo.
- Na meta-análise cumulativa (painel direito da Figura 19), cada linha não é um estudo, mas a meta-análise de todos os estudos publicados até aquele ponto.
- A escala é logarítmica: OR de 0,5 e de 2 ficam à mesma distância da linha de nulidade.

SAIBA MAIS Desperdício em pesquisa

Chalmers e Glasziou estimaram, em 2009, que perdas de cerca de 50% em cada etapa — perguntas mal escolhidas ou mal desenhadas, resultados não publicados, relatos inutilizáveis — somariam mais de 85% de desperdício do investimento em pesquisa biomédica; é uma extrapolação, não uma medida direta.⁸⁰ No ano seguinte, Clarke, Hopewell e Chalmers mostraram que, mais de uma década depois dos primeiros alertas, os relatos de ECR nos principais periódicos gerais raramente situavam seus resultados à luz de revisões sistemáticas atualizadas, e defenderam que todo ensaio clínico deveria começar e terminar com uma revisão sistemática.⁸¹ A estreptoquinase é o exemplo histórico do que acontece quando isso não ocorre.

8 A convergência: o que é a medicina baseada em evidências

Os dois ramos — de um lado, a avaliação crítica e a aplicação dos estudos na decisão clínica; de outro, os métodos de síntese — acabaram reunidos sob um só nome (Figura 9). O termo surgiu em 1991, no editorial de Guyatt, sintetizando numa expressão o que esses grupos já faziam. A definição clássica veio em 1996, num editorial do *BMJ* assinado por David Sackett, William Rosenberg, Muir Gray, Brian Haynes e Scott Richardson.⁸²

DEFINIÇÃO Medicina baseada em evidências (Sackett et al., 1996)

“A medicina baseada em evidências é o uso consciencioso, explícito e criterioso da melhor evidência atual na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais.” A prática da MBE “significa integrar a experiência clínica individual com a melhor evidência clínica externa disponível, proveniente de pesquisa sistemática”.⁸²

No original: “Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research.”

O mesmo texto antecipa as críticas que viriam. “Bons médicos usam tanto a experiência clínica individual quanto a melhor evidência externa disponível, e nenhuma das duas, sozinha, é suficiente.” Sem experiência clínica, a prática corre o risco de ser “tiranizada pela evidência”, porque mesmo uma evidência excelente pode ser inaplicável a determinado paciente; sem a melhor evidência atual, corre o risco de ficar rapidamente desatualizada. A MBE “não é medicina de livro de receitas”: a evidência externa “pode informar, mas nunca substituir, a experiência clínica individual”. E a definição inclui a identificação cuidadosa e o uso compassivo das circunstâncias, dos direitos e das preferências de cada paciente.⁸²

O slide 24 da aula condensa a proposta em três componentes — a evidência da pesquisa clínica, avaliada quanto à validade e à aplicabilidade; a experiência clínica de quem atende; e os valores e preferências do paciente — e termina com uma frase que vale como síntese do curso: “A evidência sozinha não decide nada. Ela informa uma decisão que continua sendo clínica e, em última instância, compartilhada.”

NOTA DIDÁTICA IA generativa e rastreabilidade das fontes

O texto do slide 24 foi obtido, na preparação da aula, de uma ferramenta de inteligência artificial generativa. Ao conferi-lo, constatou-se que a ferramenta atribuía a ideia a “Sackett e colaboradores”, mas reproduzia de perto a formulação de 1996 sem fornecer a referência.⁸² O episódio ilustra uma regra que vale para todo o curso: ferramentas de IA podem ajudar a redigir e a resumir, mas a citação — e a verificação na fonte primária — continua sendo responsabilidade de quem escreve.

A representação mais conhecida dessa integração é o diagrama de três círculos — experiência clínica individual, melhor evidência externa, valores e expectativas do paciente — associado ao editorial de Haynes e colaboradores no *ACP Journal Club*, também de 1996 (Figura 21).⁸³ A figura é popular, mas problemática. Sua principal limitação é que não se sabe se ela descreve a evidência ou a decisão. Se a MBE está na interseção, experiência e preferências seriam partes da

evidência? Ou a figura descreve um processo de decisão, do qual a evidência é apenas um dos insumos?

Figura 21 – O diagrama de três círculos da MBE e o editorial “Transferring evidence from research into practice: 1” (ACP Journal Club, 1996).

O que é a MBE?



Fonte: slide 25 da aula. Reprodução de Haynes et al. (1996), em versão redesenhada amplamente difundida.⁸³

As formulações posteriores responderam à ambiguidade separando os dois planos (Quadro 5). Em 2002, Haynes, Devereaux e Guyatt propuseram um modelo em que a experiência clínica deixa de ser um círculo entre outros e passa a ser o elemento que integra o estado e as circunstâncias clínicas do paciente, suas preferências e ações e a evidência da pesquisa, sob o lema “a evidência não toma decisões; pessoas tomam”.^{84,85} O sistema GRADE (2008) separou explicitamente a qualidade (hoje, certeza) da evidência e a força da recomendação: evidência de alta qualidade não implica necessariamente recomendação forte, e recomendações fortes podem surgir de evidência de baixa qualidade.⁸⁶ Em 2017, Djulbegovic e Guyatt resumiram a MBE em três princípios epistemológicos: nem toda evidência tem o mesmo valor; e a prática deve basear-se na melhor evidência disponível; a busca da verdade exige avaliar a totalidade da evidência, e não selecionar a que favorece determinada tese; e a decisão clínica requer considerar os valores e as preferências dos pacientes.⁸⁷

Quadro 5 – Como a MBE descreveu a relação entre evidência e decisão (1992–2017).

Ano	Formulação	Ideia central
1992	Evidence-Based Medicine Working Group (<i>JAMA</i>)	“Novo paradigma”: menos ênfase na intuição, na experiência clínica não sistemática e no raciocínio fisiopatológico; mais ênfase na evidência da pesquisa clínica
1996	Sackett et al. (<i>BMJ</i>); Haynes et al. (<i>ACP J Club</i>)	Integração da experiência clínica individual com a melhor evidência externa e com as preferências do paciente (três círculos)

Ano	Formulação	Ideia central
2002	Haynes, Devereaux e Guyatt	A experiência clínica integra estado clínico, preferências e ações do paciente e evidência: “a evidência não toma decisões; pessoas tomam”
2008	GRADE	Separação entre a qualidade (certeza) da evidência e a força da recomendação
2014	Greenhalgh, Howick e Maskrey	Defesa da “verdadeira MBE”: cuidado ético e individualizado, julgamento especializado em vez de seguimento mecânico de regras, decisões compartilhadas
2017	Djulgovic e Guyatt	Três princípios: hierarquia da evidência; totalidade da evidência; valores e preferências do paciente

Fonte: elaborado a partir das referências citadas.^{42,82-84,86-88}

SAIBA MAIS MBE: um movimento em crise? (2014)

Greenhalgh, Howick e Maskrey apontaram efeitos colaterais do sucesso da MBE: a marca “baseado em evidências” apropriada por interesses comerciais; o volume ingovernável de diretrizes (num exemplo, 18 pacientes com 44 diagnósticos geravam 3.679 páginas de diretrizes, cerca de 122 horas de leitura); benefícios estatisticamente significativos, mas clinicamente marginais; e regras inflexíveis que produzem um cuidado mais orientado pela gestão do que pelo paciente.⁸⁸

Nada disso foi aceito sem resistência. No início, os pioneiros foram tratados como ameaça pelas corporações médicas, que viam nas revisões sistemáticas e na MBE uma afronta à autonomia profissional; um obstetra sênior chegou a chamar o grupo de Chalmers de “gangue Baader-Meinhof obstétrica”.⁶² A aceitação levou décadas. Hoje, o risco é o oposto: a banalização do rótulo.

EM RESUMO

- MBE é o uso consciencioso, explícito e criterioso da melhor evidência atual nas decisões sobre o cuidado de pacientes individuais (Sackett et al., 1996).
- A evidência informa; a decisão integra evidência, experiência clínica, circunstâncias e preferências do paciente.
- As formulações recentes distinguem o processo de produção da evidência do processo de decisão.

9 Discussão em sala: evidência, experiência e decisão

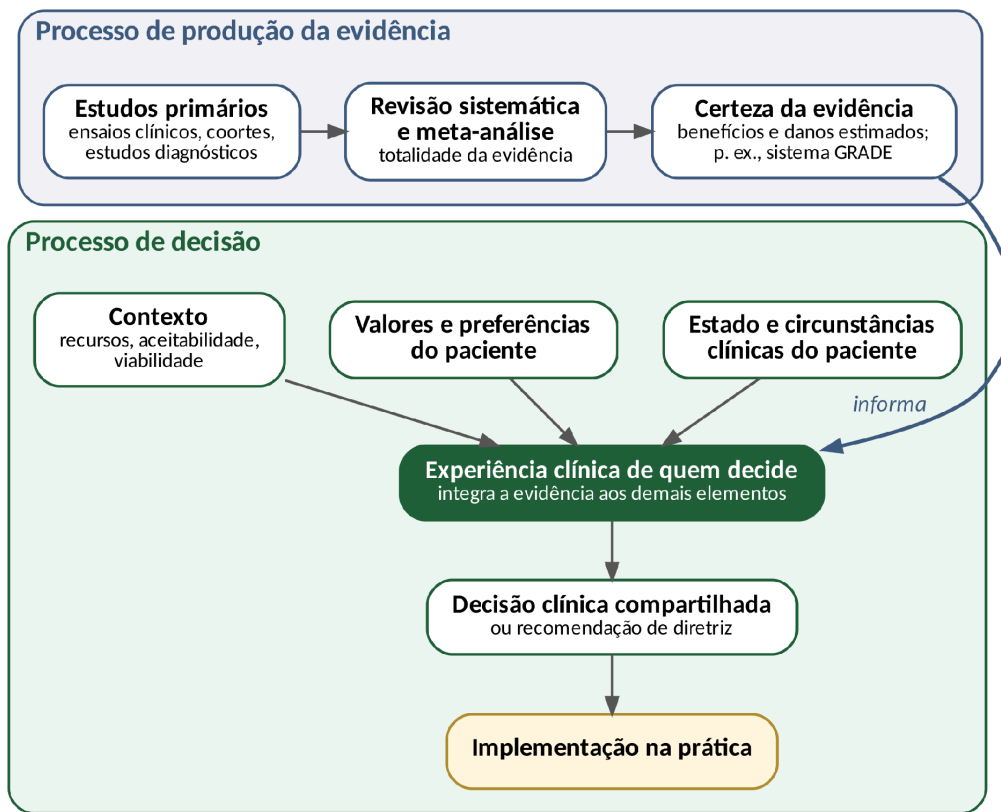
Esta seção reúne as perguntas feitas ao fim da aula e as respostas dadas, complementadas por dados da literatura.

9.1 A MBE “recuperou” a experiência individual?

Um dos docentes presentes lembrou que, quando o termo surgiu, a MBE era apresentada como uma forma de destronar o chefe de serviço e o professor catedrático: a experiência não bastava, era preciso evidência. Na definição apresentada em aula, porém, a experiência individual reaparece com destaque. O que mudou?

A resposta foi que a MBE amadureceu ao distinguir a evidência da tomada de decisão. Os textos iniciais, embora declarassem respeito à experiência, atacavam de fato a figura do grande especialista. Com o tempo, ficou claro que um ensaio clínico posto sobre a mesa não se converte em decisão. Quem decide é o especialista — o chefe da disciplina, o cirurgião que ensina o residente a indicar, a operar e a diagnosticar —, e é ele quem precisa ler, compreender e incorporar a evidência, e ter a coragem de mudar a conduta. Se isso não acontece, acumular ensaios clínicos não serve para nada. A lógica se inverteu: em vez de tentar levar a evidência ao cuidado contornando o médico que decide, a MBE passou a tratá-la como apoio a esse profissional, que está no centro do cuidado. O objetivo é que ele conheça os estudos — para não ignorar uma estreptoquinase por mais de uma década — e os pondere ao decidir (Figura 22).

Figura 22 – Evidência e decisão como processos distintos: a evidência informa a decisão, que é integrada pela experiência clínica de quem decide.



Fonte: elaborado a partir da discussão em aula e de Haynes et al. (2002) e Alonso-Coello et al. (2016).^{84,89}

9.2 Quando a evidência não chega à prática

Outro docente destacou que a formação em métodos de síntese é prioridade para o programa, pois revisões sistemáticas, em especial as revisões Cochrane, rendem publicações de alto impacto. E trouxe um exemplo da própria casa. Revisões sistemáticas conduzidas na EPM em colaboração com a Cochrane não mostraram benefício do preparo mecânico do cólon nem da drenagem profilática das anastomoses colorretais; ainda assim, essas condutas demoraram a ser abandonadas na prática local (Tabela 8).^{90,91} Lembrou também que há, entre os próprios orientadores, quem negue às revisões sistemáticas o estatuto de ciência, por não trabalharem com “dados próprios”.

Tabela 8 – Preparo do cólon e drenagem em cirurgia colorretal eletiva: das revisões da EPM às recomendações atuais.

Intervenção	Revisão sistemática (Cochrane)	Recomendação atual da OMS
Preparo mecânico do cólon, isolado	Güenaga et al. (2011): 18 ECR, 5.805 participantes. Fístula anastomótica 4,4% vs. 4,5% (OR de Peto 0,99; IC 95% 0,74–1,31); infecção de ferida 9,6% vs. 8,5% (OR 1,16; IC 95% 0,95–1,42). Em cirurgia de cólon, o preparo pode ser omitido com segurança; em cirurgia retal, uso seletivo.	Não usar o preparo mecânico isolado, sem antibiótico oral, para reduzir infecção de sítio cirúrgico (recomendação forte; evidência de qualidade moderada).

Intervenção	Revisão sistemática (Cochrane)	Recomendação atual da OMS
Preparo mecânico combinado com antibiótico oral	Comparação fora do escopo das revisões citadas.	Sugere-se o uso combinado para reduzir infecção de sítio cirúrgico (recomendação condicional; evidência de qualidade moderada).
Drenagem profilática de anastomose colorretal	Jesus et al. (2004): 6 ECR, 1.140 pacientes. Evidência insuficiente de que a drenagem rotineira previna complicações anastomóticas ou de outro tipo.	Não abordada na diretriz.

Fonte: Güenaga et al. (2011);⁹⁰ Jesus et al. (2004);⁹¹ Organização Mundial da Saúde (2016; 2ª ed. 2018).⁹² OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança.

A tabela mostra também que a evidência não é estática: a recomendação atual distingue o preparo mecânico isolado, que não deve ser usado, do preparo combinado com antibiótico oral, que é sugerido, com base em revisões sistemáticas mais recentes. Implementar evidências inclui acompanhar sua atualização.⁹²

A resposta retomou o caso de James Lind: o primeiro experimento clínico célebre foi também a primeira falha célebre de implementação, já que a Marinha britânica levou quase meio século para adotar as frutas cítricas (Seção 2). O intervalo entre a evidência e a decisão é antigo, e reduzi-lo exige devolver o protagonismo a quem decide. Sem o tomador de decisão, nenhuma evidência é implementada.

SAIBA MAIS Revisão sistemática é pesquisa?

A objeção de que a revisão sistemática “não é ciência” por não gerar dados próprios confunde a origem dos dados com o método. Glass já distinguia, em 1976, análise primária, secundária e meta-análise como níveis legítimos de análise (Quadro 4). Uma revisão sistemática tem pergunta definida, protocolo registrado, critérios de elegibilidade explícitos, busca reproduzível, avaliação do risco de viés e síntese planejada; sua unidade de análise é o estudo.⁹³ E é ela que diz se um novo ensaio é necessário — o caso da estreptoquinase mostra o custo humano de dispensá-la.

9.3 É possível ponderar matematicamente evidência, experiência e preferências?

A última pergunta tratou da Figura 21: os três círculos têm o mesmo tamanho. Haveria evidência que permitisse atribuir um peso a cada componente numa decisão do mundo real?

A resposta foi negativa, e reconduziu à crítica da figura: se ela descreve a decisão, os pesos dependem do paciente, da situação e da especialidade. Em cirurgia plástica, as expectativas e os valores do paciente pesam mais do que, por exemplo, em muitas decisões oncológicas. Há condutas tão contrariadas pela evidência que o próprio paciente estranharia sua indicação. E há pacientes que preferem delegar a decisão, pedindo ao cirurgião apenas que faça o que julgar melhor. Em todo ato de cuidado, os três elementos devem ser considerados, mas não há fórmula que os pondere.

SAIBA MAIS Medir preferências e apoiar decisões

- Pacientes diferem no papel que desejam ter na decisão. A *Control Preferences Scale* mede essa preferência com cinco cartões, que vão de “prefiro tomar a decisão” a “prefiro deixar a decisão para o médico”.⁹⁴
- Instrumentos de apoio à decisão (*decision aids*) ajudam a explicitar valores. A revisão Cochrane de 2024 (209 ECR; 107.698 participantes) mostrou que eles provavelmente aumentam as escolhas congruentes com os valores do paciente (RR 1,75; IC 95% 1,44–2,13; certeza moderada), aumentam o conhecimento e reduzem a proporção de pacientes passivos na decisão (RR 0,72; IC 95% 0,59–0,88), sem diferença no arrependimento.⁹⁵
- No GRADE, os quadros “da evidência à decisão” (*Evidence to Decision, EtD*) explicitam, além de benefícios, danos e certeza da evidência, os valores dos pacientes, os recursos, a equidade, a aceitabilidade e a viabilidade.⁸⁹

10 Para saber mais

Quem quiser aprofundar a história tem um bom ponto de partida no livro de Jeanne Daly, *Evidence-Based Medicine and the Search for a Science of Clinical Care* (2005), pouco conhecido e difícil de encontrar.⁹⁶ Em 2014, o *JAMA* e o *BMJ* produziram o vídeo *Evidence-Based Medicine: An Oral History*, com depoimentos de Iain Chalmers, Gordon Guyatt, Brian Haynes, David Sackett, Kay Dickersin, Drummond Rennie, Muir Gray e Paul Glasziou — uma longa conversa entre os personagens desta apostila.^{39,97} Os professores do curso mantêm ainda a Trilha SBE, sequência de cerca de 40 artigos que reconstitui, em ordem, a história da saúde baseada em evidências (Figura 23; Quadro 6).⁹⁸

Figura 23 – Recursos indicados em aula: o livro de Jeanne Daly, o vídeo *Evidence-Based Medicine: An Oral History* (QR code superior) e a Trilha SBE (QR code inferior).



Fonte: slide 26 da aula.

Quadro 6 – Recursos indicados em aula.

Recurso	Acesso
Vídeo <i>Evidence-Based Medicine: An Oral History</i> (<i>JAMA</i> e <i>BMJ</i> , 2014)	edhub.ama-assn.org/jn-learning/video-player/6391356 (QR code superior da Figura 23)
Trilha SBE, no repositório de arquivos para aulas e cursos	rlpacheco.github.io/stata_school (QR code inferior da Figura 23)
Primeiros itens da Trilha SBE	Guyatt (1991); Guyatt (1992); Chalmers (2007); extras: Bradford Hill (1952), Oxman (2014), Chalmers (2004)
Livro de Jeanne Daly (2005)	Edição impressa (University of California Press; Milbank Memorial Fund)
Livro-texto do curso: Martimbianco e Riera (2022)	Capítulos enviados aos alunos em PDF

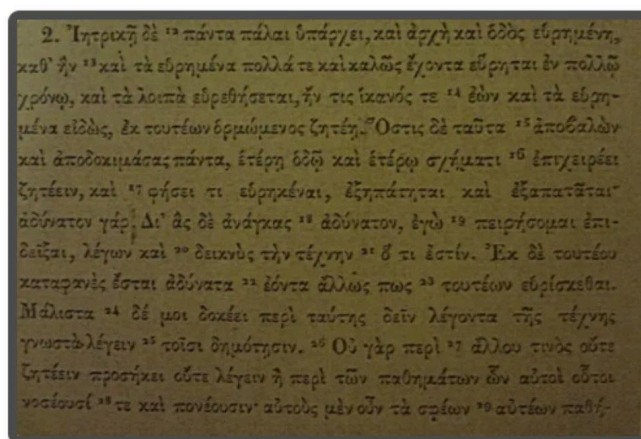
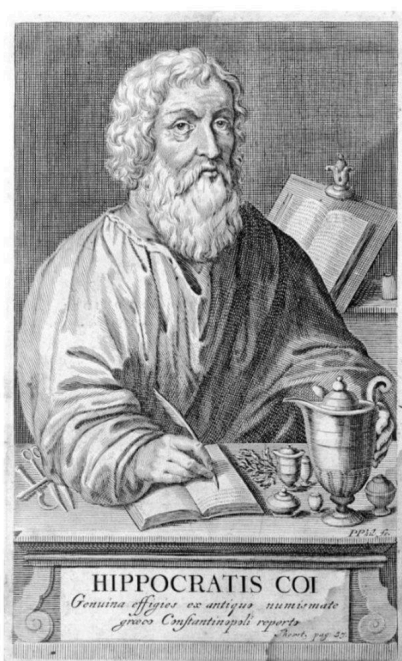
Fonte: slide 26 da aula; endereços obtidos dos QR codes e conferidos em 7 de outubro de 2026.

11 Epílogo: Hipócrates e a revisão sistemática

A aula terminou com um trecho do tratado hipocrático *Da medicina antiga*, escrito provavelmente no fim do século V a.C. (Figura 24).⁹⁹

“[...] a descoberta completa será feita, se o investigador for competente, conduzir suas pesquisas com conhecimento das descobertas já feitas e fizer delas seu ponto de partida. Mas quem, descartando e rejeitando todos esses meios, tenta pesquisar por outro caminho ou de outra forma, e afirma ter descoberto alguma coisa, é e tem sido vítima de engano.” (tradução livre da versão inglesa de W. H. S. Jones, 1923)

Figura 24 – Gravura de Hipócrates, trecho do capítulo 2 de *Da medicina antiga* em grego e tradução inglesa.



Translation

“... full discovery will be made, if the inquirer be competent, conduct his researches with knowledge of the discoveries already made, and make them his starting-point; but anyone who, casting aside and rejecting all these means, attempts to conduct research in any other way or after another fashion, and asserts that he has found out anything, is and has been, the victim of deception.”

Fonte: slide 27 da aula. Tradução inglesa: Jones (1923).⁹⁹

A autoria é incerta — nenhum tratado do *Corpus Hippocraticum* pode ser atribuído com segurança ao Hipócrates histórico —, mas a ideia é a mesma que fundamenta a revisão sistemática. Ninguém se torna um profissional competente, nem um bom pesquisador, sem conhecer o que já foi descoberto. Não basta o que transmitem o mentor, o preceptor, o cirurgião que ensina; é preciso buscar ativamente a literatura e a experiência acumulada por outros, e integrá-las ao próprio julgamento. Quase tudo o que se discutiu nesta aula já havia sido discutido antes, e o tratado hipocrático já pedia que se partisse daí.

EM RESUMO Síntese da aula

1. A experimentação controlada é antiga (Lind, 1747), mas sua formalização dependeu da estatística do século XX e do ECR com alocação aleatória sigilosa (MRC, 1948).
2. A formalização dos ECR gerou dois problemas: a dificuldade de usá-los na prática e o seu acúmulo.
3. A dificuldade de uso levou à epidemiologia clínica e à avaliação crítica (Feinstein, Sackett, Guyatt) e ao termo MBE (1991).
4. O acúmulo levou às revisões sistemáticas e meta-análises (Glass, Cochrane, Chalmers) e à Colaboração Cochrane (1993), com participação precoce da UNIFESP.
5. A meta-análise cumulativa da estreptoquinase mostrou o custo humano de não sintetizar as evidências.
6. A MBE informa a decisão clínica, sem substituí-la. O desafio atual é fazer a evidência chegar a quem decide.

PARA REFLETIR

1. Na própria linha de pesquisa, quanto tempo se passou entre a primeira evidência de benefício de uma intervenção e sua adoção rotineira? Que fatores explicam o intervalo?
2. Um ECR em planejamento ou em andamento partiu de uma revisão sistemática atualizada? Como seus resultados serão situados na evidência existente ao final?
3. Com os dados de uma revisão sobre o tema da própria pesquisa, refazer a meta-análise em ordem cronológica: em que momento a estimativa se estabiliza?
4. Que papel o diagrama dos três círculos atribui à experiência clínica? Que modelo seria mais adequado para ensinar decisão clínica a residentes?
5. Como verificar se um texto produzido por IA generativa reproduz, sem citar, um trabalho publicado?

12 Linha do tempo

Quadro 7 – Linha do tempo das origens da medicina baseada em evidências, da revisão sistemática e da meta-análise.

Ano	Acontecimento
Fim do séc. V a.C.	Tratado hipocrático <i>Da medicina antiga</i> : as descobertas anteriores como ponto de partida da investigação
1648	Van Helmont desafia os médicos a dividir pacientes por sorteio (proposta retórica; tradução inglesa em 1662)
1747	Lind compara seis tratamentos para o escorbuto a bordo do HMS <i>Salisbury</i> (publicação em 1753)
1795	A Marinha Real britânica adota o suco de limão
1835	Teste do sal de Nuremberg: distribuição aleatória e cegamento num teste de homeopatia
1900–1937	Bases da inferência estatística: Pearson, Student, Fisher, Neyman e Pearson
1904	Karl Pearson combina estatísticas de vários estudos sobre a inoculação contra a febre tifoide
1931	Amberson decide com uma moeda qual grupo de pacientes com tuberculose receberia sanocrisina
1938	John R. Paul introduz o termo “epidemiologia clínica”
1941	Cochrane conduz, como prisioneiro de guerra em Salônica, seu “primeiro, pior e mais bem-sucedido” ensaio
1948	Ensaio da estreptomicina na tuberculose pulmonar (MRC; Bradford Hill)
1952	Bradford Hill apresenta “The clinical trial” em Harvard (<i>NEJM</i>)
1955	Fundação do <i>Journal of Chronic Diseases</i>
1967	Sackett funda o Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatística da McMaster
1972	Cochrane publica <i>Effectiveness and Efficiency</i>
1976	Glass cunha o termo “meta-análise”
1977	Smith e Glass: meta-análise de 375 estudos de psicoterapia
1979	Cochrane pede um sumário crítico, por especialidade e atualizado, de todos os ECR relevantes
1988	O <i>Journal of Chronic Diseases</i> torna-se <i>Journal of Clinical Epidemiology</i> ; morte de Cochrane (junho)
1989	<i>Effective Care in Pregnancy and Childbirth</i> (Chalmers, Enkin e Keirse)
1990	Revisão sistemática do corticosteroide antenatal (Crowley, Chalmers e Keirse)
1991	Guyatt publica o termo “evidence-based medicine” (<i>ACP Journal Club</i>)
1992	Evidence-Based Medicine Working Group (<i>JAMA</i>); meta-análises cumulativas de Lau et al. e Antman et al.; abertura do UK Cochrane Centre (outubro)
1993	Fundação da Colaboração Cochrane, em Oxford (outubro)
1995	Inauguração do Centre for Evidence-Based Medicine, em Oxford, dirigido por Sackett
1996	Definição de Sackett et al. (<i>BMJ</i>); modelo de Haynes et al. (<i>ACP J Club</i>); lançamento do PubMed (janeiro); fundação do Centro Cochrane do Brasil, na UNIFESP (31 de outubro)
1997	Estudo do “carrinho de evidências”, em Oxford (abril)
2002	Modelo de Haynes, Devereaux e Guyatt: “a evidência não toma decisões; pessoas tomam”

Ano	Acontecimento
2007	15º Colóquio Cochrane, em São Paulo, com cerca de mil participantes
2008	GRADE: separação entre certeza da evidência e força da recomendação
2010	Bastian, Glasziou e Chalmers: 75 ensaios e 11 revisões sistemáticas por dia
2014	“MBE: um movimento em crise?” (Greenhalgh et al.); vídeo <i>Evidence-Based Medicine: An Oral History</i>
2017	Djulbegovic e Guyatt: três princípios epistemológicos da MBE
2025	Karla Soares-Weiser, doutora pela UNIFESP, torna-se diretora-executiva da Cochrane

Fonte: elaborado a partir das referências desta apostila.

13 Glossário

Quadro 8 – Conceitos usados nesta apostila.

Termo	Definição
Avaliação crítica	Exame sistemático de um estudo quanto à validade (risco de viés), à importância dos resultados e à aplicabilidade a um paciente ou contexto.
Certeza da evidência (GRADE)	Grau de confiança de que a estimativa de efeito está próxima do efeito verdadeiro; classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa. Nas primeiras publicações do GRADE, chamada de “qualidade da evidência”.
Decisão compartilhada	Processo em que profissional e paciente consideram juntos as opções, a evidência sobre benefícios e danos e os valores e preferências do paciente.
Desperdício em pesquisa	Investimento em pesquisa que não gera conhecimento utilizável, por perguntas irrelevantes, desenho inadequado, não publicação ou relato deficiente.
Ensaio clínico randomizado (ECR)	Estudo experimental em que os participantes são alocados aleatoriamente às intervenções comparadas.
Epidemiologia clínica	Aplicação de métodos epidemiológicos e estatísticos a questões do cuidado clínico de pacientes.
Força da recomendação (GRADE)	Grau de confiança de que os efeitos desejáveis de seguir uma recomendação superam os indesejáveis; forte ou condicional (fraca).
Gráfico de floresta (forest plot)	Representação das estimativas de efeito e dos intervalos de confiança de cada estudo e da estimativa combinada de uma meta-análise.
Intervalo de confiança de 95%	Faixa de valores obtida por um procedimento que, em repetições hipotéticas do estudo, conteria o valor verdadeiro em 95% das vezes.
Mascaramento (cegamento)	Ocultação da intervenção recebida a participantes, profissionais e/ou avaliadores de desfecho, para reduzir vieses de desempenho e de aferição.
Medicina baseada em evidências (MBE)	Uso consciencioso, explícito e criterioso da melhor evidência atual na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais (Sackett et al., 1996).
Meta-análise	Uso de métodos estatísticos para combinar os resultados de estudos independentes; para Glass, a “análise das análises”.
Meta-análise cumulativa	Meta-análise refeita a cada novo estudo, em ordem cronológica, para mostrar a evolução da estimativa ao longo do tempo.
Razão de chances (odds ratio, OR)	Razão entre as chances de um evento em dois grupos; OR menor que 1 indica menor chance do evento no grupo da intervenção.
Revisão sistemática	Revisão que reúne toda a evidência empírica que atende a critérios de elegibilidade pré-especificados para responder a uma pergunta definida, com métodos explícitos e sistemáticos escolhidos para minimizar vieses.
Sigilo da alocação	Proteção da sequência de alocação até a inclusão do participante, de modo que quem recruta não conheça nem preveja o grupo seguinte.
Viés de seleção (em ECR)	Diferenças sistemáticas entre os grupos comparados, decorrentes da forma de alocação, que distorcem a estimativa do efeito.

Fonte: adaptado de Higgins et al. (2019),⁹³ Guyatt et al. (2008)⁸⁶ e Sackett et al. (1996).⁸²

Referências

1. Martimbianco ALC, Riera R, editoras; Latorraca COC, Pacheco RL, editores associados. Saúde baseada em evidências: conceitos, métodos e aplicação prática. 1. ed. Editora Atheneu; 2022.
2. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson; 1753.
3. Tröhler U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. J R Soc Med. 2005;98(11):519-22. doi: [10.1177/014107680509801120](https://doi.org/10.1177/014107680509801120)
4. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? PLoS Med. 2010;7(9):e1000326. doi: [10.1371/journal.pmed.1000326](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000326)
5. Sutton G. Putrid gums and 'dead men's cloaths': James Lind aboard the Salisbury. J R Soc Med. 2003;96(12):605-8. doi: [10.1177/014107680309601213](https://doi.org/10.1177/014107680309601213)
6. Rogers EM. Diffusion of innovations. 4th ed. New York: Free Press; 1995.
7. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. Philos Mag. 1900;50(302):157-75.
8. Student. The probable error of a mean. Biometrika. 1908;6(1):1-25.
9. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1925.
10. Fisher RA. The arrangement of field experiments. J Minist Agric G B. 1926;33:503-13.
11. Neyman J, Pearson ES. On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses. Philos Trans R Soc Lond A. 1933;231:289-337.
12. Fisher RA. The design of experiments. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1935.
13. Neyman J. Outline of a theory of statistical estimation based on the classical theory of probability. Philos Trans R Soc Lond A. 1937;236(767):333-80.
14. Chalmers I. Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. J R Soc Med. 2011;104(9):383-6. doi: [10.1258/jrsm.2011.11k023](https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023)
15. Hill AB. Suspended judgment. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. The first randomized clinical trial. Control Clin Trials. 1990;11(2):77-9. doi: [10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i)
16. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. Br Med J. 1948;2(4582):769-82.
17. Crofton J. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. J R Soc Med. 2006;99(10):531-4. doi: [10.1177/014107680609901017](https://doi.org/10.1177/014107680609901017)
18. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. Lancet. 2002;359(9306):614-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)07750-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07750-4)
19. Royal College of Physicians. Sir Austin Bradford Hill. In: Inspiring physicians [Internet]. London: RCP. Disponível em: <https://history.rcp.ac.uk/inspiring-physicians/sir-austin-bradford-hill>. Acesso em: 7 out. 2026.
20. Chalmers I. Statistical theory was not the reason that randomization was used in the British Medical Research Council's clinical trial of streptomycin for pulmonary tuberculosis. In: Jorland G, Opinel A, Weisz G, editors. Body counts: medical quantification in historical and sociological perspectives. Montreal: McGill-Queen's University Press; 2005. p. 309-34.
21. Hill AB. The clinical trial. N Engl J Med. 1952;247(4):113-9. doi: [10.1056/NEJM195207242470401](https://doi.org/10.1056/NEJM195207242470401)
22. van Helmont JB. Ortus medicinae. Amsterdam: Elsevir; 1648 [tradução inglesa de J. Chandler: Oriatrike, or physick refined. London; 1662]. Registro na James Lind Library. Disponível em: <https://www.jameslindlibrary.org/van-helmont-jb-1648/>. Acesso em: 7 out. 2026.
23. Stolberg M. Inventing the randomized double-blind trial: the Nuremberg salt test of 1835. J R Soc Med. 2006;99(12):642-3. doi: [10.1177/014107680609901216](https://doi.org/10.1177/014107680609901216)
24. Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc. 1931;24:401-35.
25. Bell JA. Pertussis prophylaxis with two doses of alum-precipitated vaccine. Public Health Rep. 1941;56(31):1535-46.
26. Medical Research Council. The prevention of whooping-cough by vaccination: a Medical Research Council investigation. Br Med J. 1951;1(4721):1463-71.

27. National Library of Medicine. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): NLM. Busca: (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) e systematic review[Publication Type], por ano de publicação. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 7 out. 2026.
28. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485-514. doi: [10.1111/1468-0009.12210](https://doi.org/10.1111/1468-0009.12210)
29. Feinstein AR, Spitzer WO. The Journal of Clinical Epidemiology: same wine, new label for the Journal of Chronic Diseases. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(1):1-7. doi: [10.1016/0895-4356\(88\)90002-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90002-9)
30. Paul JR. President's address: clinical epidemiology. *J Clin Invest.* 1938;17(5):539-41. doi: [10.1172/IC1100978](https://doi.org/10.1172/IC1100978)
31. Feinstein AR. Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness. *Ann Intern Med.* 1968;69(4):807-20. doi: [10.7326/0003-4819-69-4-807](https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-4-807)
32. Sackett DL. Clinical epidemiology: what, who, and whither. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(12):1161-6. doi: [10.1016/s0895-4356\(02\)00521-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00521-8)
33. Smith R. David Sackett [obituário]. *BMJ.* 2015;350:h2639. doi: [10.1136/bmj.h2639](https://doi.org/10.1136/bmj.h2639)
34. Sackett DL. David L Sackett: interview in 2014 and 2015 [Internet]. Oxford: James Lind Library; 2015. Disponível em: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/01/David_L_Sackett_Interview_in_2014_2015.pdf. Acesso em: 7 out. 2026.
35. Smith R. Thoughts for new medical students at a new medical school. *BMJ.* 2003;327(7429):1430-3. doi: [10.1136/bmj.327.7429.1430](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1430)
36. Straus S, Eisinga A, Sackett D. What drove the Evidence Cart? Bringing the library to the bedside. *J R Soc Med.* 2016;109(6):241-7. doi: [10.1177/0141076816649883](https://doi.org/10.1177/0141076816649883)
37. Sackett DL, Straus SE; Firm A of the Nuffield Department of Medicine. Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart". *JAMA.* 1998;280(15):1336-8. doi: [10.1001/jama.280.15.1336](https://doi.org/10.1001/jama.280.15.1336)
38. U.S. National Library of Medicine. PubMed and PMC milestones. NLM Technical Bulletin [Internet]. Bethesda (MD): NLM. Disponível em: https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/so10/so10_pm_pmc_reprint_milestones.html. Acesso em: 7 out. 2026.
39. Smith R, Rennie D. Evidence based medicine: an oral history. *BMJ.* 2014;348:g371. Publicado simultaneamente em: *JAMA.* 2014;311(4):365-7. doi: [10.1136/bmj.g371](https://doi.org/10.1136/bmj.g371)
40. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol.* 2011;27(4):487-9. doi: [10.4103/0970-1591.91438](https://doi.org/10.4103/0970-1591.91438)
41. Guyatt GH. Evidence-based medicine. *ACP J Club.* 1991;114(2):A16. doi: [10.7326/ACPIC-1991-114-2-A16](https://doi.org/10.7326/ACPIC-1991-114-2-A16)
42. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268(17):2420-5. doi: [10.1001/jama.1992.03490170092032](https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032)
43. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Teeling-Smith G, Wells N, editors. *Medicines for the year 2000.* London: Office of Health Economics; 1979.
44. Starr M, Chalmers I, Clarke M, Oxman AD. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25 Suppl 1:182-95. doi: [10.1017/S026646230909062X](https://doi.org/10.1017/S026646230909062X)
45. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(6):e58. doi: [10.1136/qshc.2010.042077](https://doi.org/10.1136/qshc.2010.042077)
46. Chalmers I. Adrian Grant's pioneering use of evidence synthesis in perinatal medicine, 1980-1992. *Reprod Health.* 2018;15(1):79. doi: [10.1186/s12978-018-0518-3](https://doi.org/10.1186/s12978-018-0518-3)
47. Cochrane AL. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6460):1726-7. doi: [10.1136/bmj.289.6460.1726](https://doi.org/10.1136/bmj.289.6460.1726)
48. Cochrane AL, Blythe M. Sickness in Salonica [Internet]. James Lind Library. Extraído de: *One man's medicine: an autobiography of Professor Archie Cochrane.* London: BMJ; 1989. p. 61-72. Disponível em: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/sickness-in-salonica/>. Acesso em: 7 out. 2026.
49. Pacheco RL, Martimbianco ALC, Riera R. The COVID-19 pandemic and a reflection on the conduct of clinical trials in times of war. *J Clin Epidemiol.* 2021;132:131-2. doi: [10.1016/j.jclinepi.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.008)
50. Cochrane. Archie Cochrane: the name behind Cochrane [Internet]. Disponível em: <https://community.cochrane.org/archie-cochrane-name-behind-cochrane>. Acesso em: 7 out. 2026.
51. Royal College of Physicians. Archibald Leman Cochrane. In: *Inspiring physicians* [Internet]. London: RCP. Disponível em: <https://history.rcp.ac.uk/inspiring-physicians/archibald-leman-cochrane>. Acesso em: 7 out. 2026.

52. The National Archives. The foundation of the NHS [Internet]. Kew: The National Archives. Disponível em: <https://beta.nationalarchives.gov.uk/explore-the-collection/stories/the-foundation-of-the-nhs>. Acesso em: 7 out. 2026.
53. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972.
54. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. Educ Res. 1976;5(10):3-8. doi: [10.3102/0013189X005010003](https://doi.org/10.3102/0013189X005010003)
55. Glass GV. Meta-analysis at 25 [Internet]. 2000. Disponível em: <https://nepc.colorado.edu/blog/meta-analysis>. Acesso em: 7 out. 2026.
56. Smith ML, Glass GV. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. Am Psychol. 1977;32(9):752-60. doi: [10.1037//0003-066x.32.9.752](https://doi.org/10.1037//0003-066x.32.9.752)
57. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. Br Med J. 1904;2(2288):1243-6.
58. Goldberger J. Typhoid 'bacillus carriers'. Hygienic Laboratory Bulletin. 1907;(35):167-74.
59. Fisher RA. Statistical methods for research workers. 4th ed. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1932.
60. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. Biometrics. 1954;10(1):101-29. doi: [10.2307/3001666](https://doi.org/10.2307/3001666)
61. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, editors. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989. 2 v.
62. Fox DM. Systematic reviews and health policy: the influence of a project on perinatal care since 1988. Milbank Q. 2011;89(3):425-49. doi: [10.1111/j.1468-0009.2011.00635.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2011.00635.x)
63. Cochrane. 30 years of the Cochrane Collaboration: why and how did it get started? A conversation with some of those who were there at the beginning [Internet]. London: Cochrane. Disponível em: https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/30_years_of_the_cochrane_collaboration_-_why_and_how_did_it_get_started_a_conversation_with_some_of_those_who_were_there_at_the_beginning.pdf. Acesso em: 7 out. 2026.
64. University of Oxford, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. Sir Muir Gray [Internet]. Oxford. Disponível em: <https://www.phc.ox.ac.uk/team/muir-gray>. Acesso em: 7 out. 2026.
65. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972;50(4):515-25.
66. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(1):11-25. doi: [10.1111/j.1471-0528.1990.tb01711.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb01711.x)
67. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD004454. doi: [10.1002/14651858.CD004454.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4)
68. Borah R, Brown AW, Capers PL, Kaiser KA. Analysis of the time and workers needed to conduct systematic reviews of medical interventions using data from the PROSPERO registry. BMJ Open. 2017;7(2):e012545. doi: [10.1136/bmjopen-2016-012545](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012545)
69. National Portrait Gallery. A picture of health [exposição; inclui o retrato de Sir Iain Geoffrey Chalmers por Julia Fullerton-Batten, 2006, NPG P1128(2)] [Internet]. London: NPG; 2006. Disponível em: <https://www.npg.org.uk/whatson/display/2006/a-picture-of-health>. Acesso em: 7 out. 2026.
70. Cochrane Brazil. Comemorando o 20º aniversário do Centro Cochrane do Brasil [Internet]. São Paulo: Cochrane Brazil; 2016. Disponível em: <https://brazil.cochrane.org/news/comemorando-o-20o-anivers%C3%A1rio-do-centro-cochrane-do-brasil>. Acesso em: 7 out. 2026.
71. Puga MEDS, Atallah ÁN. Cochrane Library: the best evidence within everyone's reach. Sao Paulo Med J. 2020;138(5):355-8. doi: [10.1590/1516-3180.2020.138527102020](https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.138527102020)
72. Adams C, Soares K. The Cochrane Collaboration and the process of systematic reviewing. Adv Psychiatr Treat. 1997;3(4):240-6. doi: [10.1192/apt.3.4.240](https://doi.org/10.1192/apt.3.4.240)
73. Soares-Weiser K. Curriculum vitae [Internet]. Disponível em: https://croatia.cochrane.org/sites/croatia.cochrane.org/files/uploads/karla_soares_cv.pdf. Acesso em: 7 out. 2026.
74. Cochrane. Cochrane appoints Dr Karla Soares-Weiser as new Chief Executive Officer [Internet]. London: Cochrane; 26 set. 2025. Disponível em:

- <https://www.cochrane.org/about-us/news/cochrane-appoints-dr-karla-soares-weiser-new-chief-executive-officer>. Acesso em: 7 out. 2026.
75. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327(4):248-54. doi: [10.1056/NEJM199207233270406](https://doi.org/10.1056/NEJM199207233270406)
 76. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
 77. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(2):240-8. doi: [10.1001/jama.1992.03490020088036](https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490020088036)
 78. Rennie D, Chalmers I. Exposing the dangers to patients of medical reviews and textbooks that ignore scientific principles [Internet]. Oxford: James Lind Library; 2009. Disponível em: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/exposing-the-dangers-to-patients-of-medical-reviews-and-textbooks-that-ignore-scientific-principles/>. Acesso em: 7 out. 2026.
 79. Chalmers I. The lethal consequences of failing to make full use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews. In: Rothwell PM, editor. *Treating individuals: from randomised trials to personalised medicine*. London: Lancet; 2007. p. 37-58.
 80. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86-9. doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9)
 81. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet*. 2010;376(9734):20-1. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61045-8)
 82. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2. doi: [10.1136/bmj.312.7023.71](https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71)
 83. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club*. 1996;125(3):A14-6. doi: [10.7326/ACPJC-1996-125-3-A14](https://doi.org/10.7326/ACPJC-1996-125-3-A14)
 84. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club*. 2002;136(2):A11-4. doi: [10.7326/ACPJC-2002-136-2-A11](https://doi.org/10.7326/ACPJC-2002-136-2-A11)
 85. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice: evidence does not make decisions, people do. *BMJ*. 2002;324(7350):1350. doi: [10.1136/bmj.324.7350.1350](https://doi.org/10.1136/bmj.324.7350.1350)
 86. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: [10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD)
 87. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-23. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6)
 88. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014;348:g3725. doi: [10.1136/bmj.g3725](https://doi.org/10.1136/bmj.g3725)
 89. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi: [10.1136/bmj.i2016](https://doi.org/10.1136/bmj.i2016)
 90. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001544. doi: [10.1002/14651858.CD001544.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001544.pub4)
 91. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD002100. doi: [10.1002/14651858.CD002100.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002100.pub2)
 92. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2nd ed. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536404/>. Acesso em: 7 out. 2026.
 93. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
 94. Degner LF, Sloan JA, Venkatesh P. The Control Preferences Scale. *Can J Nurs Res*. 1997;29(3):21-43.
 95. Stacey D, Lewis KB, Smith M, Carley M, Volk R, Douglas EE, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD001431. doi: [10.1002/14651858.CD001431.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub6)
 96. Daly J. *Evidence-based medicine and the search for a science of clinical care*. Berkeley: University of California Press; New York: Milbank Memorial Fund; 2005.

97. JAMA Network; BMJ. Evidence-based medicine: an oral history [vídeo]. 2014. Disponível em: <https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/video-player/6391356>. Acesso em: 7 out. 2026.
98. Pacheco RL. Repositório de arquivos para aulas e cursos: Trilha SBE [Internet]. Disponível em: https://rlpacheco.github.io/stata_school/. Acesso em: 7 out. 2026.
99. Hippocrates. Ancient medicine. In: Hippocrates. Vol. 1. Translated by W. H. S. Jones. London: William Heinemann; Cambridge (MA): Harvard University Press; 1923. p. 15. (Loeb Classical Library, 147).