

# Atualização na terapêutica anti-hipertensiva – reflexões sobre ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas em hipertensão: será que estamos utilizando corretamente estas nobres ferramentas?

**Reflections on randomized clinical trials and systematic reviews in hypertension: are we using appropriately these noble tools?**

Otávio Berwanger<sup>1</sup>

## RESUMO

Nesta revisão narrativa, o autor discute a importância de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas em hipertensão arterial. Partindo de evidências recentes, comparando diferentes drogas, o autor enfatiza as principais limitações metodológicas destes delineamentos de pesquisa.

## PALAVRAS-CHAVE

Anti-hipertensivos, ensaios clínicos randomizados, metanálise.

## ABSTRACT

In this narrative review, the author discusses the importance of randomized clinical trials and systematic reviews in hypertension. From recent evidence comparing different drugs, the author emphasizes the main methodological limitations from these research designs.

## KEY WORDS

Anti-hypertensives, randomized clinical trials, meta-analysis.

Ensaio clínicos randomizados e revisões sistemáticas são métodos de pesquisa complementares e que representam o padrão-ouro para a avaliação de intervenções terapêutico-preventivas. Estes dois delineamentos de pesquisa encontram-se, indubitavelmente, dentre as mais importantes descobertas da medicina no século XX, por permitir que se separem tratamentos realmente eficazes daqueles potencialmente danosos ou mesmo sem benefício em desfechos primordiais.

Apesar da inquestionável contribuição destas ferramentas de pesquisa, o inadequado controle de vieses e do erro aleatório pode levar a uma interpretação não fidedigna dos dados, a qual, por sua vez, pode ter implicações nas recomendações de diretrizes. Dessa forma, esta revisão narrativa tem por objetivo

avaliar criticamente potenciais limitações comumente encontradas nestas evidências. Adicionalmente, são discutidas as principais implicações desses achados, tanto para a tomada de decisão na prática clínica diária, quanto para a condução de novos estudos clínicos em hipertensão (Tabela 1).

## O CASO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

### RANDOMIZAÇÃO INADEQUADA

(QUEBRA DO SIGILO DA LISTA DE RANDOMIZAÇÃO)

A randomização procura assegurar que os grupos fiquem balanceados para características que possam influenciar o prognóstico (tanto conhecidas quanto desconhecidas) de forma

Recebido: 18/06/2005 Aceito: 26/07/2006

1 Instituto de Educação e Pesquisa – Associação Hospitalar Moinhos de Vento (Porto Alegre-RS) e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para Correspondência: Dr. Otávio Berwanger. Instituto de Educação e Pesquisa – Associação Hospitalar Moinhos de Vento. Rua Ramiro Barcelos 910 – 90035-001 – Porto Alegre – RS. E-mail: otavioberwanger@yahoo.com.br

que a única diferença entre os grupos devem ser as intervenções experimental e o controle<sup>1,2</sup>. Assim, a randomização representa o grande diferencial sobre os demais delineamentos (estudos observacionais e quase-experimentos) por permitir, quando adequadamente implementada, um método extremamente eficaz para o controle do viés de seleção<sup>3-5</sup>. Não basta um grande número de pacientes para se obter uma randomização adequada. Para tanto, se faz necessário a manutenção do sigilo da lista de randomização, que representa a principal característica de um ensaio clínico randomizado<sup>6-8</sup>. Dessa forma, sem a adequada manutenção do sigilo da lista de randomização os benefícios da randomização são perdidos. Assim sendo, após ser gerada por um programa de computador ou por meio de uma tabela de números aleatórios, a lista de randomização deve ser mantida em sigilo. A fim de respeitar este critério, é necessário lançar mão de métodos que utilizam códigos fornecidos por computador ou de maneira automatizada (através de ligação para central telefônica ou através de *web-based randomization*), nos quais os critérios de inclusão e exclusão são checados novamente antes de informar qual o tratamento designado.

Um clássico exemplo de quebra do sigilo da lista de randomização ocorreu no estudo CAPPP, no qual 10.985 pacientes foram randomizados para receber captopril 50 mg, uma a duas vezes por dia, ou drogas convencionais (betabloqueadores ou diuréticos)<sup>9</sup>. Ao final de cinco anos, não foram encontradas diferenças significativas em relação a eventos cardiovasculares maiores, contudo, a incidência de AVC foi superior nos pacientes que receberam captopril. Neste estudo, o uso de envelopes não opacos, não lacrados e não seriados permitiu quebra do sigilo da lista de randomização, de forma que ocorreu alocação sistemática dos indivíduos aos tratamentos. Como resultado, a perda da integridade da randomização não gerou balanceamento adequado entre as características basais dos pacientes, sendo que o grupo do captopril apresentou níveis

pressóricos mais elevados e um maior número de diabéticos e de pacientes com insuficiência cardíaca. O grupo controle (o qual incluía betabloqueadores) ficou com um maior número de pacientes com cardiopatia isquêmica, incluindo um maior número de pacientes pós-infarto. Este grave erro metodológico compromete a interpretação dos resultados do estudo. Adicionalmente, boa parte dos artigos sobre tratamento em hipertensão arterial não relata de forma adequada como foi mantido o sigilo da lista de randomização.

#### AUSÊNCIA DE CEGAMENTO

Pacientes que têm conhecimento sobre a identidade do tratamento que estão utilizando são mais prováveis de terem uma opinião sobre sua eficácia, como também médicos ou pessoas envolvidas com as avaliações sobre a resposta ao tratamento em questão. Estas opiniões, se otimistas ou pessimistas, podem distorcer sistematicamente os aspectos e o relato dos objetivos do tratamento, reduzindo, conseqüentemente, a confiança nos resultados do estudo<sup>10-12</sup>. Devido ao fato de pessoas envolvidas na avaliação dos objetivos do estudo não estarem sob a condição cega, podem ser fornecidas diferentes interpretações dos achados durante a realização dos exames em questão, distorcendo, assim, os resultados. A forma mais aconselhável para evitar este risco à validade é a realização de estudos cegos (idealmente paciente e médico e/ou pessoal envolvido no estudo não são capazes de distinguir o tratamento ativo do placebo). Uma série de ensaios clínicos randomizados utilizando o método PROBE (que nada mais é do que a realização de um estudo aberto com avaliação cega dos desfechos) vem sendo repetidamente publicados. Apesar da insistência na utilização deste métodos, existem evidências empíricas de que, em média, estudos sem cegamento de pacientes, médicos e investigadores podem, na maioria das vezes, superestimar o benefício de um tratamento em até 18% (independente de qualquer efeito biológico dos tratamentos em estudo)<sup>13</sup>. Adicionalmente,

**Tabela 1.** Principais erros metodológicos e de interpretação de evidências em hipertensão arterial.

Ensaios clínicos randomizados	Revisões sistemáticas
Randomização inadequada	Busca incompleta na literatura
Ausência de cegamento	Utilização de um grupo controle inadequado
Estudos interrompidos precocemente por benefício	Utilização inadequada de desfechos combinados
Utilização de um grupo controle inadequado	Ausência da avaliação do impacto da qualidade metodológica nos resultados
O não respeito a critérios de não-inferioridade	
Valorização excessiva de análise de subgrupos	
Dificuldade em atingir metas pressóricas	

a co-intervenção pode ser um problema sério, principalmente quando a condição cega está ausente. Assim, as formas de tratamento nos grupos tratamento e controle podem diferir entre si de várias maneiras e estas diferenças podem também distorcer os resultados do estudo.

#### ESTUDOS INTERROMPIDOS PRECOCEMENTE POR BENEFÍCIO

Um critério fundamental na interpretação de ensaios clínicos randomizados sobre hipertensão arterial é de que “não existem milagres”, ou seja, inexitem (ou são muito raras) intervenções que reduzam o risco de desfechos primordiais em mais de 30% em relação ao grupo controle. Assim, a maioria das reduções de risco relativo (RRR), impostas pelos fármacos anti-hipertensivos, situa-se entre 10% e 30%. Por se tratar de desfechos relevantes como mortalidade, AVC e IAM, mesmo reduções de magnitude moderada podem representar dezenas de milhares de eventos prevenidos anualmente. Infelizmente, muitos ensaios clínicos randomizados são interrompidos precocemente (isto é, antes de recrutarem o total de pacientes originalmente programados), o que muitas vezes ocorre na fase inicial de recrutamento. Em termos de benefício, o motivo principal da interrupção do estudo na maioria das vezes é a observação de reduções de risco relativo de grande magnitude (muitas vezes RRR de 50 ou 60%), as quais, claramente, não são plausíveis do ponto de vista clínico-epidemiológico. Adicionalmente, a interrupção precoce de um estudo, nestes termos, implica necessariamente em diminuição de poder estatístico e aumento de erro aleatório, ou seja, a chance de o acaso explicar os resultados tende a aumentar de forma considerável. Dois casos recentes no cenário da hipertensão arterial foram os estudos CONVINCENCE<sup>14</sup> e ASCOT-BPLA. Apesar de ser um estudo adequadamente delineado e que visava comparar verapamil de liberação programada com diurético tiazídico e betabloqueadores, o ensaio clínico randomizado CONVINCENCE, foi interrompido precocemente pelo patrocinador por motivos declaradamente comerciais, conforme discutido por Psaty *et al.*<sup>15</sup>, em recente editorial. O estudo ASCOT-BPLA envolveu 19.257 pacientes randomizados para receber amlodipina e perindopril ou atenolol e bendroflumetiazida (um diurético tiazídico). Em relação ao desfecho primário, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, havendo, entretanto, maior incidência de eventos coronarianos, AVC e mortalidade total no grupo das “drogas convencionais”. Por este motivo, o estudo foi interrompido precocemente pelo Comitê Independente de Segurança e Monitorização dos Dados utilizando-se de um critério diferente daquele exposto no protocolo do estudo<sup>16</sup> – ao invés de utilizar três desvios-padrão como diferença para eficácia, foram utilizados apenas 1,5 desvios-padrão, fato não justificado de forma convincente pelos autores na publicação principal do estudo.

#### UTILIZAÇÃO DE UM GRUPO CONTROLE INADEQUADO

Existem evidências demonstrando de forma consistente que betabloqueadores não são superiores a placebo em pacientes idosos e possuem eficácia questionável em pacientes mais jovens<sup>17,18</sup>. Adicionalmente, estas drogas possuem eficácia inferior a dos diuréticos tiazídicos. Dessa forma, fica claramente estabelecido que a droga padrão para o tratamento de hipertensão arterial pela eficácia, segurança, baixo custo, disponibilidade e posologia é o diurético tiazídico em baixa dose, de forma que este deve ser o parâmetro de comparação em qualquer ensaio clínico randomizado de hipertensão arterial. Entretanto, uma série de ensaios clínicos randomizados, recentemente publicados, ainda insiste em utilizar betabloqueadores como grupo controle isolado ou associados a diuréticos. O estudo STOP-2 randomizou pacientes entre 70 e 84 anos para receber “drogas novas” (IECA e antagonistas do cálcio) ou “drogas convencionais” (diuréticos tiazídicos ou betabloqueadores)<sup>19</sup>. A incidência de eventos cardiovasculares maiores foi similar nas duas estratégias, mas o fato de não se ter comparado fármacos individuais pode ter ocultado diferenças entre os mesmos. Adicionalmente, dentre os betabloqueadores, foi utilizado o agente pindolol, representante com atividade simpático-mimética intrínseca, implicado em aumento de risco coronariano em outros estudos. O estudo ASCOT-BPLA envolveu 19.257 pacientes randomizados para receber amlodipina e perindopril ou atenolol e bendroflumetiazida<sup>20</sup>. Os resultados desta evidência também devem ser interpretados com cautela, visto que novamente a primeira escolha no grupo controle foi atenolol, os quais são inferiores aos diuréticos tiazídicos e mesmo inferiores ao placebo em pacientes com idade superior a 65 anos. O mesmo problema de escolha de um grupo controle inadequado se repete em outros estudos como o NORDIL<sup>21</sup>, o LIFE<sup>22</sup> e o CAPPP. No estudo VALUE<sup>23</sup>, por sua vez, bloqueadores do receptor de angiotensina II foram comparados com antagonistas do cálcio. Os resultados deste estudo são de difícil aplicação na prática clínica, visto que antagonistas do cálcio não representam um grupo controle adequado.

#### O NÃO RESPEITO A CRITÉRIOS DE NÃO-INFERIORIDADE

Não é incomum que estudos denominados de “negativos” concluam que “os novos tratamentos são tão eficazes quanto os tratamentos convencionais”. Assim, uma série de artigos na literatura vêm sugerindo que drogas, como inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina II e antagonistas do cálcio são tão eficazes quanto diuréticos e betabloqueadores. Esta inclusive é a recomendação de muitas diretrizes atuais. Contudo, a única forma de confirmar esta hipótese de forma robusta é por meio de ensaios clínicos randomizados de não-inferioridade, os quais visam excluir que possa haver qualquer diferença clinicamente relevante entre os dois tratamentos. Estes

estudos, geralmente, necessitam de um tamanho de amostra aumentado em relação aos estudos de superioridade, bem como necessitam que seja utilizado um grupo controle com benefício comprovado em conduções ótimas de posologia. Dos grandes ensaios clínicos recentes em hipertensão arterial apenas, os estudos INSIGHT<sup>24</sup> e CONVINCENCE<sup>14</sup> definiram, *a priori*, planejamento de pesquisa adequado para avaliar não-inferioridade entre os grupos. A minoria dos grandes ensaios clínicos randomizados em hipertensão arterial respeita este critério, concluindo de forma errônea e imprecisa de que os tratamentos possuem “o mesmo benefício”, quando, na maioria das vezes, os resultados deveriam ser interpretados como “indeterminados”.

#### VALORIZAÇÃO EXCESSIVA DA ANÁLISE DE SUBGRUPOS

Além do resultado global, artigos sobre ensaios clínicos randomizados, usualmente, também apresentam as chamadas análises de subgrupos, isto é, o resultado em pacientes com diferentes características a exemplo de gênero, gravidade da doença, presença de co-morbidades, uso concomitante de outras medicações, dentre outros. Para ser válida, uma análise de subgrupo deve ser definida, *a priori*, ser restrita a poucos subgrupos, cada um destes contendo um número de pacientes e eventos relativamente adequado e ser interpretada à luz da totalidade das evidências prévias, a fim de estabelecer se os achados são consistentes e plausíveis do ponto de vista clínico-epidemiológico. A análise de subgrupo serve, no máximo, como geração de hipótese para novos estudos, nunca devendo ser interpretada como um achado definitivo. Dessa forma, a estimativa global do estudo por incluir um maior número de pacientes e de eventos, sempre é mais precisa e confiável do que as estimativas de efeito obtidas nos subgrupos. Em estudos como o CAPP e o HOT, uma excessiva valorização da análise de subgrupos, não pré-especificadas de pacientes diabéticos, levaram os autores a concluir, respectivamente, que inibidores da ECA são superiores ao tratamento convencional e pacientes diabéticos e de que, em pacientes diabéticos, o alvo terapêutico seria exatamente uma pressão diastólica inferior a 85 mmHg.

#### DIFICULDADE EM ATINGIR METAS PRESSÓRICAS

Em alguns ensaios clínicos, os pacientes são randomizados para diferentes metas terapêuticas, como diferentes níveis de pressão arterial. Para possuírem qualidade metodológica adequada, estes estudos devem, em primeiro lugar, utilizar fármacos com benefício comprovado, provavelmente em diferentes doses, além de claramente, atingir as metas preestabelecidas no protocolo. Um exemplo ilustrativo desta situação é o estudo HOT, no qual 18.870 pacientes foram randomizados para diferentes metas de pressão diastólica, a saber: 80 mmHg, 85 mmHg e 90 mmHg. No estudo HOT<sup>25</sup>, além de o primeiro fármaco utilizado

ter sido um antagonista do cálcio (os quais claramente não são a primeira escolha para a maioria dos pacientes hipertensos), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de pressão diastólica entre os grupos no final do estudo. Desta forma, do ponto de vista prático, todos os grupos foram submetidos “à mesma intervenção”, de forma que também não houve diferenças entre os grupos (o que seria mais do esperado neste caso!) na incidência de eventos cardiovasculares maiores.

## O CASO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Inúmeras revisões sistemáticas comparando diferentes agentes no tratamento da HAS foram completadas até o momento. As mais recentes e mesmo mais citadas são aquelas publicadas por Psaty *et al.*<sup>26</sup>, por Stassen *et al.* e pelo *Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration*<sup>27</sup> (esta última recentemente atualizada). A revisão sistemática de Psaty *et al.*<sup>28</sup>, incluindo comparações diretas e indiretas entre os diferentes fármacos, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas e clinicamente relevantes entre os IECA e diuréticos tiazídicos em relação aos desfechos mortalidade total, eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular; já em relação ao desfecho acidente vascular cerebral, os IECA demonstraram-se inferiores aos diuréticos tiazídicos, achado que é consistente com o resultado de evidências adequadamente delineadas como o ensaio clínico randomizado ALLHAT<sup>29</sup>. As outras duas revisões sistemáticas não encontraram diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes entre as “drogas novas” e as “drogas convencionais”, mesmo para os desfechos acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Alguns motivos para estas diferenças, entre os achados, são apresentados na seqüência.

#### BUSCA INCOMPLETA NA LITERATURA

A fim de encontrar estudos publicados, uma revisão sistemática, adequadamente delineada, deve buscar dados nos principais bancos de dados eletrônicos, a exemplo do MEDLINE<sup>30-34</sup>, em suas diferentes versões (PubMed, OVID, Silverplatter, dentre outras), do EMBASE<sup>35</sup> e do LILACS<sup>36</sup>. Outras fontes extremamente ricas são o CENTRAL<sup>37</sup> (registro de ensaios clínicos randomizados da Cochrane Collaboration, que atualmente conta com mais de 350.000 referências) e a verificação das referências citadas em artigos originais e artigos de revisão sobre o tema são fundamentais para seleção mais abrangente de estudos primários. Adicionalmente, para minimizar o viés de publicação, a revisão sistemática deve tentar identificar estudos não-publicados em registros de ensaios clínicos randomizados (a exemplo do website [www.currentclinicaltrials.org](http://www.currentclinicaltrials.org)), nos resumos apresentados em congressos e nas reuniões de consenso de especialistas. Adicionalmente, mediante o contato de especialistas na área, bem como pelo contato com investigadores de ensaios clí-

nicos randomizados é possível obter referências adicionais. A exclusão de estudos não-publicados das metanálises pode levar a estimativas exageradas da efetividade de determinadas intervenções e, portanto, todo esforço deve ser realizado na tentativa de se resgatar estas fontes de dados na elaboração de uma metanálise<sup>38,39</sup>. Adicionalmente, especialistas na área e autores de outros estudos relevantes identificados pela revisão devem ser consultados a fim de identificar possíveis estudos adicionais, publicados ou não.

Nesse sentido, poucas ou mesmo nenhuma revisão sistemática recente realizou uma busca exaustiva procurando dados não publicados, sendo que a maioria delas buscou apenas no MEDLINE e incluiu apenas estudos de grande e médio porte. O impacto da inclusão de estudos não publicados nos resultados destas revisões é imprevisível, de forma que os mesmos deveriam ser incluídos em futuras revisões sistemáticas em hipertensão arterial.

#### UTILIZAÇÃO DE GRUPO CONTROLE INADEQUADO

Conforme se discutiu anteriormente, betabloqueadores não podem servir como parâmetro de comparação por serem inferiores a diuréticos tiazídicos, principalmente em pacientes com idade superior a 65 anos. Dessa forma, muitas das revisões sistemáticas cometeram o mesmo erro que os ensaios clínicos randomizados de considerar betabloqueadores como grupo controle. Desse modo, uma das explicações para a aparente inconsistência de resultados obtidas nestas revisões sistemáticas reside, provavelmente, no fato de as revisões de Stassen *et al.* e do *Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration*<sup>40</sup> terem agrupados em um mesmo grupo controle betabloqueadores e diuréticos, o que poderia ter encoberto a vantagem dos últimos. Já na revisão sistemática de Psaty *et al.*, diuréticos como grupo isolado foram superiores aos outros fármacos anti-hipertensivos em vários desfechos.

#### UTILIZAÇÃO INADEQUADA DE DESFECHOS COMBINADOS

Desfechos combinados representam uma estratégia bastante utilizada em pesquisa clínica, principalmente pela possibilidade de aumentar o número de eventos e, desta forma, maximizar o poder estatístico. Esta técnica é válida desde que sejam combinados eventos de mesma grandeza. Por exemplo, faz sentido lançar mão de um desfecho combinado de mortalidade cardiovascular, AVC não-fatal e infarto não-fatal, pois todos são eventos excludentes e todos são eventos primordiais. De acordo com este tipo de análise, o primeiro evento que ocorre é o que será contabilizado na análise. Por exemplo, se um paciente sofre um infarto do miocárdio e após vem a óbito devido a este problema, será contabilizado apenas um evento como desfecho combinado. Assim sendo, o pressuposto fundamental da análise é de que a unidade de análise é o paciente, ou seja,

o mesmo paciente não pode ser contabilizado mais de uma vez. Em ensaios clínicos randomizados, é fácil controlar este aspecto porque se lida com apenas um único banco de dados. De maneira análoga, este tipo de dado pode ser facilmente obtido em metanálises de dados individuais, a exemplo da revisão sistemática colaborativa do *Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration*. Por outro lado, manejar desfechos combinados pode ser problemático em metanálises que trabalhem com dados agregados (ou publicados), visto que a simples soma do número de eventos pode levar a erro de unidade de análise, ou seja, o mesmo paciente pode ser contabilizado duas vezes. Assim, metanálises que desejem analisar desfechos combinados (a exemplo de eventos cardiovasculares maiores) de forma fidedigna devem contatar os autores, até porque a definição pode variar de estudo para estudo. Para o desfecho eventos cardiovasculares maiores, pode-se observar taxas diferentes entre as revisões sistemáticas de Psaty *et al.*<sup>41</sup>, por Stassen *et al.* e pelo *Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration*<sup>42</sup>. Enquanto a última possui os dados de pacientes individuais, a de Psaty *et al.* combinou eventos cardiovasculares maiores, conforme relatados nos artigos individuais. Contudo, a definição certamente variou de estudo para estudo, o que limita, de certa forma, os achados desta metanálise em relação a este desfecho combinado.

#### AUSÊNCIA DA AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA QUALIDADE METODOLÓGICA NOS RESULTADOS

Nenhuma das revisões sistemáticas e metanálises publicadas até o momento, claramente avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos (manutenção do sigilo da lista de randomização, cegamento, análise, interrupção precoce de estudos por benefício). Dessa forma, se fazem necessárias revisões sistemáticas, avaliando, de forma empírica, o impacto destes diferentes domínios de qualidade metodológica nos resultados. É possível, por exemplo, que a inconsistência de resultados entre alguns ensaios clínicos randomizados seja justamente explicada por diferenças na qualidade da randomização e ausência de cegamento, principalmente ao considerar desfechos menos objetivos do que mortalidade total, a exemplo de insuficiência cardíaca, AVC e IAM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipertensão é uma doença de alta prevalência em nosso meio e associada de forma independente com aumento de risco de eventos cardiovasculares maiores. A melhor forma de reduzir o ônus desta doença é através do conhecimento, ou seja, através da aplicação de ensaios clínicos randomizados e de revisões sistemáticas válidas e com resultados importantes. Neste sentido, tanto geradores quanto consumidores de informação

devem respeitar os princípios apresentados neste artigo, a fim de, respectivamente, delinear e avaliar criticamente evidências que possam apoiar a tomada de decisão clínica.

## REFERÊNCIAS

- Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ* 1999;318(7192):1209.
- Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359(9305):515-9.
- Peto R, Pike MC, Armitage P *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34(6):585-612.
- Peto R, Pike MC, Armitage P *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35(1):1-39.
- Peto R. Clinical trial methodology. *Biomedicine* 1978;28 Spec No:24-36.
- Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359(9306):614-8.
- Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomized controlled trials: why bother? *ACP J Club* 2000;132(2):A11-A12.
- Altman DG, Schulz KF. Statistics notes: Concealing treatment allocation in randomised trials. *BMJ* 2001;323(7310):446-7.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353(9153):611-6.
- Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000;321(7259):504.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- Schulz KF, Chalmers I, Altman DG. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002;136(3):254-9.
- Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323(7303):42-6.
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G *et al.* Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289(16):2073-82.
- Psaty BM, Rennie D. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. *JAMA* 2003;289(16):2128-31.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR *et al.* Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19(6):1139-47.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
- Lindholm LH. Valsartan treatment of hypertension--does VALUE add value? *Lancet* 2004;363(9426):2010-1.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- Turnbull F, Neal B, Algert C *et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.
- Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc* 1994;1(6):447-58.
- Wilczynski NL, Haynes RB. Robustness of empirical search strategies for clinical content in MEDLINE. *Proc AMIA Symp* 2002;904-8.
- Haynes RB, Wilczynski N. Finding the gold in MEDLINE: clinical queries. *ACP J Club* 2005;142(1):A8-A9.
- Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005;330(7501):1179.
- Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):150-153.
- Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(4):481-5.
- Clark OA, Castro AA. Searching the Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) database improves systematic reviews. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):112-4.
- Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval Health Prof* 2002;25(1):38-64.
- Juni P, Hohenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):115-23.
- Moher D, Fortin P, Jadad AR *et al.* Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347(8998):363-6.
- Turnbull F, Neal B, Algert C *et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- Turnbull F, Neal B, Algert C *et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-9.