



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

**INTERVENÇÕES EM FRATURAS DO RÁDIO DISTAL E DESFECHOS
ASSOCIADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

DAVI MEIRA

SALVADOR – BAHIA

2023

DAVI MEIRA

**INTERVENÇÕES EM FRATURAS DO RÁDIO DISTAL E DESFECHOS
ASSOCIADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, realizado por Davi Meira, para aprovação parcial no 4º ano de medicina

Orientador: Doutorando Enilton Mattos

SALVADOR – BAHIA

2023

RESUMO

Intervenções em Fraturas do Rádio Distal e Desfechos Associados: Uma revisão Sistemática

Introdução: O rádio distal é o sítio de fratura mais comum do membro superior. Nessa perspectiva, muitos ensaios clínicos randomizados (ECR) de intervenção são realizados acerca desse tema, visando melhorar a abordagem dos pacientes com essas fraturas. Entretanto, muitos desses estudos utilizam desfechos de pouco impacto clínico, prejudicando a interpretação e a aplicação prática da evidência científica. **Objetivos:** Descrever a frequência e os tipos de desfechos em ECR de intervenção para fraturas distais do rádio. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática, na base de dados PUBMED, com a seguinte estratégia de busca: “Radius Fracture [Title/Abstract] OR “Fractures, Radius [Title/Abstract] AND “Randomized Controlled Trial” [Publication Type]. O estudo foi realizado de acordo com o protocolo PRISMA, selecionando trabalhos publicados no período de 2011-2022, na qual foram incluídos apenas ECR de intervenção para fraturas do segmento distal do rádio, cujos desfechos foram analisados. Dois autores independentes selecionaram os artigos por título e resumo, através do aplicativo da web Rayyan, de acordo com os critérios de inclusão e as divergências foram resolvidas por consenso. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e os desfechos primários foram classificados em clínicos, substitutos, compostos, escalas complexas ou subjetivos. **Resultados:** Dos desfechos primários analisados nos 71 artigos, 43,6% foram classificados como desfechos clínicos, 23,9% como substitutos, 29,5% como compostos e 2,8% foram classificados tanto como escalas complexas quanto como subjetivo. **Conclusão:** A apresentação de desfechos com pouca relevância clínica representou mais da metade da amostra (56,4%). Tais estudos podem prejudicar o leitor, uma vez que confundem a interpretação das evidências científicas. Nesse sentido, a iniciativa Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) é uma ferramenta capaz de auxiliar os profissionais da saúde na compreensão e seleção das intervenções terapêuticas mais adequadas para os pacientes.

Palavras-chave: Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde; Fraturas do Rádio; Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto; Punho.

ABSTRACT

Interventions in Distal Radius Fractures and Associated Outcomes: A Systematic Review

Introduction: Distal radius fractures are the most common fractures of the upper limb. In this context, many randomized controlled trials (RCTs) of interventions are conducted on this topic to enhance the approach to patients with these fractures. However, many of these studies use outcomes of little clinical impact, hindering the interpretation and practical application of scientific evidence. **Objectives:** To describe the frequency and types of outcomes in RCTs of interventions for distal radius fractures. **Methods:** A systematic review was conducted on the PUBMED database with the following search strategy: "Radius Fracture [Title/Abstract] OR Fractures, Radius [Title/Abstract] AND Randomized Controlled Trial [Publication Type]." The study was carried out following the PRISMA protocol, selecting works published from 2011 to 2022, including only RCTs of interventions for distal radius fractures whose outcomes were analyzed. Two independent authors selected articles by title and abstract using the Rayyan web application, in accordance with inclusion criteria, and discrepancies were resolved by consensus. Selected articles were read in full, and primary outcomes were classified as clinical, surrogate, composite, complex scales, or subjective. **Results:** Of the primary outcomes analyzed in 71 articles, 43.6% were classified as clinical outcomes, 23.9% as surrogates, 29.5% as composite, and 2.8% were classified as both complex scales and subjective. **Conclusion:** Presenting outcomes with little clinical relevance represented more than half of the sample (56.4%). Such studies can mislead readers by confusing the interpretation of scientific evidence. In this regard, the Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative is a tool capable of assisting healthcare professionals in understanding and selecting the most suitable therapeutic interventions for patients.

Keywords: Outcome Assessment, Health Care; Radius Fractures; Randomized Controlled Trials as Topic; Wrist.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DASH – Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire

ECR – Ensaio Clínicos Randomizados

EUA – Estados Unidos da América

FRD – Fratura do Rádio Distal

MBE – Medicina Baseada em Evidências

MHQ – Michigan Hand Questionnaire

NRS – Numerical Rating Scale

OMS – Organização Mundial da Saúde

PRWE – Patient Related Wrist Evaluation

VAS – Visual Analogue Scale

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO	6
II.	OBJETIVOS	8
III.	REVISÃO DE LITERATURA	8
IV.	METODOLOGIA	13
V.	RESULTADOS	14
VI.	DISCUSSÃO	28
VII.	REFERÊNCIAS	30

I. INTRODUÇÃO

O rádio distal é o sítio de fratura mais comum do membro superior (1). Os mecanismos de lesão dessa fratura variam desde quedas da própria altura com a mão espalmada a traumas de alta energia (2–4). A distribuição social das fraturas de rádio distal varia de forma bimodal, acompanhando o sexo e a idade do paciente, sendo nos homens mais frequente entre os adultos jovens, estando associadas a traumas de alta energia, enquanto nas mulheres é mais frequente na população idosa, em virtude de fraturas osteoporóticas e quedas da própria altura (4). Embora existam muitos trabalhos para estudar as abordagens terapêuticas desse agravo, estes não têm uma padronização acerca da escolha dos desfechos, o que pode comprometer a interpretação dos seus resultados (5,6).

O estudo realizado por Andreasson et. al (2020) descreveu o impacto negativo das fraturas do rádio distal em uma ampla gama de atividades diárias, bem como aspectos da vida cotidiana causados pela má consolidação dessas lesões. Nesse estudo, os pacientes relataram que passaram a queixar-se de dor, rigidez articular, diminuição da força, maior dificuldade em realizar tarefas habituais e até insônia (7).

Já em relação ao tratamento das fraturas do rádio distal, a literatura evidencia que não há consenso acerca da melhor intervenção, se conservadora ou cirúrgica. Song et. al (2015) mostrou que, embora o tratamento cirúrgico promova melhores resultados radiológicos, em termos de funcionalidade, não houve diferença quando comparado com o tratamento conservador (8). De forma semelhante, o ensaio clínico feito por Sang et. al mostrou que, a longo prazo, os tratamentos cirúrgico e conservador para as fraturas do rádio distal possuem resultados similares (9). Nesse sentido, é importante observar a forma como os trabalhos avaliam as suas intervenções por meio da análise da escolha dos desfechos, visto que estes podem estar medindo distintos resultados.

Em relação às pesquisas voltadas para a identificação de melhores alternativas de tratamento para as fraturas do rádio distal, as metodologias mais utilizadas são por meio dos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) (10). No entanto, a investigação conduzida por Viergever et al (2015) evidenciou que nos últimos anos, embora tenha

ocorrido um aumento substancial na quantidade de ECR, não houve melhora na qualidade dos trabalhos, subestimando os potenciais benefícios que esses estudos podem promover (11). Sabe-se que os ECR, embora estejam no topo da pirâmide de evidências e sejam importantes para a tomada de decisões, estes trabalhos apresentam altos custos e demandam grande energia por parte da equipe científica (12,13). Dessa maneira, visando atenuar esses custos e simplificar os trabalhos, muitos pesquisadores decidem por utilizar medidas de desfecho pouco claras e que não traduzem em melhora clínica para os pacientes (12).

O ensaio realizado por Tudur Smith et al (2014) mostrou que um grupo de coordenadores de pesquisa do Reino Unido chegou a um consenso de que a escolha dos desfechos mais apropriados é um dos pontos mais importantes da metodologia da pesquisa (6). Nesse âmbito, é possível observar uma correlação com o trabalho de Heneghan et al (2017), que destaca a necessidade de escolher desfechos clínicos nos ECR de modo a promover trabalhos realmente capazes de traduzir melhoras no estado de saúde dos pacientes (5).

Mozetic V. et al (2022) fez uma análise dos desfechos utilizados em ECRs de retinopatia diabética e mostrou que grande parte dos artigos estudados utilizaram medidas de desfecho incapazes de traduzir melhora clínica (14). Dessa forma, podemos observar como é importante fazer a avaliação dos desfechos em um ECR, visto que a escolha inadequada de um desfecho pode prejudicar um dos pilares da MBE que é a qualidade da evidência (15). No caso do estudo de Mozetic V. et al (2022), mostrou-se que a maioria dos ECR de intervenção em retinopatia diabética tinham a qualidade da evidência prejudicada, visto que utilizaram medidas de desfecho incapazes de traduzir melhora clínica, e, portanto, esses artigos não eram suficientes para promover mudança de condutas (14,15)

Assim, buscando mitigar essas diferenças tem-se como alternativa o referencial da metaciência, entendido como a área da pesquisa focada no estudo da ciência, envolvendo a utilização de uma metodologia rigorosa de modo a estudar a ciência em si própria, buscando elevar a qualidade do saber científico e garantir a melhor efetividade possível em aplicações clínicas centradas no bem-estar do paciente (15). A metaciência é, portanto, um importante pilar da Medicina Baseada em Evidências (MBE) (15). Os conceitos de nível de evidência e qualidade de evidência advêm da metaciência, sendo o nível de evidência referente ao tipo de estudo e a qualidade da

evidência referente à natureza dos dados obtidos, como estrutura da amostra utilizada para geração dos dados, a validade e confiabilidade dos instrumentos de mensuração, além da análise estatística dos dados (15). Na análise da qualidade da evidência, a avaliação dos desfechos utilizados nos ensaios clínicos exerce um importante papel (6,15).

Diante do exposto, com o crescimento na quantidade dos Ensaios Clínicos Randomizados publicados nos últimos anos, permanece a necessidade de analisar o seu conteúdo quanto a possibilidade de problemas metodológicos em seu desenvolvimento, que podem vir a causar interpretações confusas dos seus resultados. Nessa perspectiva, o presente estudo pretende contribuir com a melhoria do conhecimento acerca da avaliação de desfechos em ensaios clínicos randomizados, através de uma revisão sistemática da literatura. Este estudo se faz importante por proporcionar uma análise dos ECR de intervenção publicados sobre fraturas do rádio distal, descrevendo o modo e a frequência com que os desfechos estão sendo descritos e avaliando como essas apresentações podem levar a distintas interpretações aos leitores.

II. OBJETIVOS

Descrever o modo e a frequência com que os desfechos em ensaios clínicos randomizados de intervenção em Fraturas do Rádio Distal estão sendo descritos.

III. REVISÃO DE LITERATURA

As fraturas do rádio distal são as mais comuns do membro superior (1). Além disso, recentemente têm-se observado um substancial aumento da incidência desse tipo de fratura em todas as faixas etárias (16). Embora a causa exata desse aumento não seja conhecida, algumas teorias como mudanças no estilo de vida, aumento da obesidade infantil, e aumento da osteoporose tentam explicar esse fato (16). Na população pediátrica, as fraturas do rádio distal ocorrem mais frequentemente próximo a puberdade, em um período em que a mineralização óssea ainda é baixa, custando

cerca de 2 bilhões de dólares por ano ao sistema de saúde dos Estados Unidos (EUA) (2,16). Entre os adultos, as fraturas do rádio distal normalmente estão associadas ao trauma de grande energia, como a prática esportiva e acidentes automobilísticos (1). Já na população idosa, as fraturas do rádio distal estão associadas à quedas da própria altura e traumas de baixa energia, em virtude da diminuição da mineralização óssea secundária à osteoporose, causando um ônus de 240 milhões de dólares anualmente ao Medicare, nos EUA (2,17,18).

O diagnóstico das fraturas do rádio distal perpassa pela realização de uma radiografia (19). Nessa radiografia, é importante avaliar não só a integridade óssea, como também 5 fatores radiográficos: Altura radial, Inclinação Radial, Variância Ulnar, Desvio Volar e Deslocamento Radial (20). A mensuração desses fatores é importante para que no momento da redução, seja de forma conservadora ou cirúrgica, o alinhamento possa ser restaurado (20,21). A tomografia computadorizada (TC), embora não seja essencial para o diagnóstico tem um importante papel na avaliação do comprometimento articular nessas fraturas (19). A identificação de comprometimento articular é essencial não só para o planejamento operatório, mas também para definir um prognóstico para o paciente (19). O estudo de Cole et. al (1997) acerca do uso de tomografia computadorizada para avaliar a presença de fragmentos de fratura no espaço intrarticular demonstrou que a TC apresentou resultados melhores e mais confiáveis que a radiografia convencional na quantificação de incongruências intraarticulares (22). De forma concordante, o trabalho de Arora et. al (2010) também demonstrou que a tomografia computadorizada é mais eficaz em demonstrar comprometimento intraarticular, nas fraturas do rádio distal, em relação à radiografia (23).

Embora exista certa variabilidade interobservador, a classificação das fraturas do rádio distal é essencial para definir a terapêutica dessas lesões (24). A Fratura de Colles foi a primeira descrição de fraturas do rádio distal, sendo estas caracterizadas por serem extra-articulares, com um fragmento de fratura apresentando angulação dorsal (25). Muitos outros sistemas de classificação foram desenvolvidos, levando em consideração a clínica do paciente, o mecanismo de trauma, o acometimento intra-articular, etc, mas o sistema de classificação que é mais compreendido e amplamente utilizado na prática é o da AO, desenvolvido por Muller et al (2018) (19). O sistema de classificação da AO é dividido em 3 categorias, levando em consideração o

acometimento articular: extra-articular, parcialmente intra-articular, completamente intra-articular, e ainda possui 3 subdivisões, levando em conta o traço da fratura e o grau de cominuição.

O tratamento das fraturas do rádio distal, seja de modo conservador ou cirúrgico, deve visar o restabelecimento do alinhamento no membro e garantir funcionalidade (26). O tratamento conservador, com redução fechada e imobilização é o mais indicado para as fraturas não desviadas e estáveis (19). O estudo de Bong MR et al (2006) evidenciou que as técnicas de imobilização com as talas gessadas antebraquiopalmar e axilopalmar apresentaram resultados de consolidação e funcionalidade semelhantes, recomendando o uso da antebraquiopalmar em virtude do maior conforto para o paciente (27). A fixação percutânea com fios de Kirschner é uma opção principalmente para as fraturas com 2 a 3 fragmentos ósseos e que apresentem boa qualidade óssea e limitada cominuição, sendo um método de consolidação minimamente invasivo utilizado principalmente para as fraturas extraarticulares (28–30). A utilização da fixação percutânea requer, entretanto, a realização de uma tala gessada para garantir a imobilização e pode estar associada a complicações tais como lesões dos tendões, lesões neurovasculares, mobilização dos fios e infecção no seu local de inserção (19). Os fixadores externos têm sido utilizados como tratamento temporário, como em pacientes politraumatizados ou que sofreram grande lesões de partes moles, de modo a iniciar o processo de consolidação óssea e posteriormente serem substituídos por outro tipo de tratamento definitivo (19,31). Estudos têm indicado que o uso de fixadores externos está relacionado a uma vasta gama de complicações, como infecção no trajeto do fixador e síndrome da dor regional complexa (32,33). A fixação interna das fraturas pode ser feita através da utilização de placa volar, placa dorsal ou fixação de fragmento específico. O uso da placa volar é preferencial em casos de fraturas instáveis em jovens, impacção articular e fraturas intra-articulares incapazes de serem tratadas com redução fechada (34). O uso de placas dorsais normalmente é indicado quando existe cominuição dorsal considerável ou deslocamento dorsal do fragmento fraturado (34). Em suma, embora haja maior consenso acerca do tratamento das fraturas estáveis, as fraturas instáveis ainda são alvo de debate acerca da escolha terapêutica, a qual muitas vezes resulta da prática do cirurgião (19).

A metaciência é caracterizada pelo estudo acerca da produção científica, bem como da filosofia no meio da produção de ciência, envolvendo o uso de uma rigorosa metodologia de modo a estudar a ciência em si própria, elevando a qualidade do saber científico e garantindo a melhor efetividade possível em aplicações clínicas centradas no bem-estar do paciente, sendo um importante pilar da Medicina Baseada em Evidências (15). Os conceitos de nível de evidência e qualidade da evidência advêm da metaciência, sendo o nível de evidência referente ao tipo de estudo e a qualidade da evidência referente à natureza dos dados obtidos com o estudo, como a estrutura da amostra utilizada para a geração dos dados, a validade e confiabilidade dos instrumentos de mensuração dos dados, além da análise estatística dos dados (15).

Nesse âmbito do nível de evidência, os Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) ocupam o topo da pirâmide de evidências e são fundamentais para a tomada de decisões (12). Esses trabalhos, entretanto, devido ao seu nível de complexidade possuem um custo de desenvolvimento elevado (13). De modo a simplificar os ECRs e diminuir o seu custo de produção, muitos grupos de pesquisa optam por avaliar desfechos pouco claros ou incapazes de traduzir em melhora clínica dos pacientes (5). Os desfechos são a medida de avaliação da intervenção testada em um Ensaio Clínico, e é importante que estes sejam clinicamente importantes e capazes de serem interpretados e mensurados sem viés, sendo portanto importantes na avaliação da qualidade da evidência (10,35). O trabalho de Tudur Smith et al (2014), mostrou que há um consenso entre os coordenadores de grupos de pesquisa do Reino Unido de que a escolha das medidas de desfecho apropriadas é um ponto fundamental da metodologia de um trabalho (6).

O estudo realizado por Heneghan et al (2017) visa explicar o porquê de muitos ensaios clínicos falharem em traduzir benefícios para os pacientes e cita a escolha de desfechos inapropriados como ponto importante (5). Nesse estudo, o autor divide os desfechos inapropriados em: Substitutos, Compostos, Subjetivos, Escalas complexas e Falta de Relevância (5). Os desfechos substitutos são caracterizados como desfechos utilizados para inferir ou prever desfechos clínicos e para terem uma abordagem válida é importante que esses desfechos tenham uma forte associação causal com o desfecho clínico (36). A problemática em volta dos desfechos substitutos é que estes não oferecem uma evidência centrada na avaliação clínica do paciente e pode promover uma interpretação inapropriada dos resultados, uma vez que não

necessariamente uma melhora de um marcador substituto represente uma melhora clínica do paciente (5,36). Os desfechos compostos por sua vez, muito utilizados na cardiologia, são caracterizados pela combinação de medidas, o que possibilita uma diminuição do tamanho amostral às custas de uma exagerada interpretação dos efeitos da intervenção (5,37). Os desfechos subjetivos são classificados como desfechos que dependem da observação do examinador ou são auto-referenciados pelos pacientes (5,38). As escalas complexas resultam de uma combinação de sinais e sintomas de modo a formar uma escore, determinados pelos autores e não padronizados (5,39). A falta de relevância é classificada como desfechos com pouca ou nenhuma relevância para os pacientes e médicos, sem apresentar aplicabilidade prática (5,40).

O estudo de Rupp T. et al (2017) mostrou que a Food and Drugs Administration (FDA), órgão responsável pela regulação dos medicamentos nos EUA, aprovou fármacos para o combate ao câncer que não mostraram benefícios clínicos (41). Estes medicamentos, embora tenham apresentado melhora em desfechos substitutos nos pacientes, como redução do tamanho do tumor, quando testados levando-se em consideração desfechos clínicos, como aumento da sobrevida ou melhora da qualidade de vida, não apresentaram eficácia e alguns demonstraram inclusive resultados piores que o placebo (41). Esse estudo ainda mostrou o Medicare teve um gasto superior a 85 mil dólares por ano com drogas que apresentaram resultados iguais ou piores que o placebo (41) .

O estudo de análise transversal da literatura, realizado por Mozetic V. et al (2022), avaliando ECR de intervenção em retinopatia diabética mostrou que grande parte dos ensaios fizeram uso de medidas de desfecho incapazes de traduzir melhora clínica dos pacientes (14). Nos artigos dessa amostra, dos 70 artigos estudados, 45 fizeram uso de desfechos compostos, subjetivos, de escalas complexas ou com falta de relevância (14).

O Center for Outcome Measures in Efficacy Trials (COMET) é uma iniciativa que propõe soluções para essa problemática dos desfechos. Essa iniciativa recomenda que o desenvolvimento e a aplicação de desfechos em ECR seja padronizada para determinadas doenças e populações. A sua principal finalidade é desenvolver guidelines acerca de como escolher os desfechos e as ferramentas

necessárias para isso. Com isso, a COMET promove a padronização dos desfechos e uma maior facilidade na compreensão destes (35,42)

IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática, seguindo o protocolo PRISMA, avaliando os desfechos em ensaios clínicos randomizados de intervenção em fraturas do rádio distal. A busca foi conduzida por meio de palavras-chave e operadores booleanos, conforme está posto na tabela 1, selecionando os artigos publicados entre 2011 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Tabela 1. Estratégia de Busca

N	Estratégia de Busca
#1	Radius Fracture [Title/Abstract] OR Fracture, Radius [Title/Abstract] OR Fractures, Radius [Title/Abstract]
#2	Randomized Controlled Trial [Publication Type]
#3	#1 and #2

Crítérios de Inclusão:

Foram incluídos no estudo ensaios clínicos randomizados sobre qualquer tipo de intervenção terapêutica em fraturas do rádio distal, publicados no período de 2011 a 2022.

Crítérios de Exclusão:

Foram excluídos do estudo os artigos com outras metodologias, os ECR que não eram sobre uma intervenção terapêutica ou que a intervenção não estava relacionada ao tratamento das fraturas do rádio distal, protocolos de ensaios clínicos e um estudo em cadáver. Além disso, os artigos que não eram em inglês, espanhol ou português também foram removidos do estudo.

Seleção dos Artigos:

A seleção inicial dos artigos foi feita por dois autores independentes, utilizando a plataforma Rayyan. Inicialmente, a avaliação foi feita levando-se em consideração o título e o resumo dos artigos, retirando aqueles que não se enquadravam nos critérios do estudo. Finalmente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e foram selecionados os artigos para posterior avaliação.

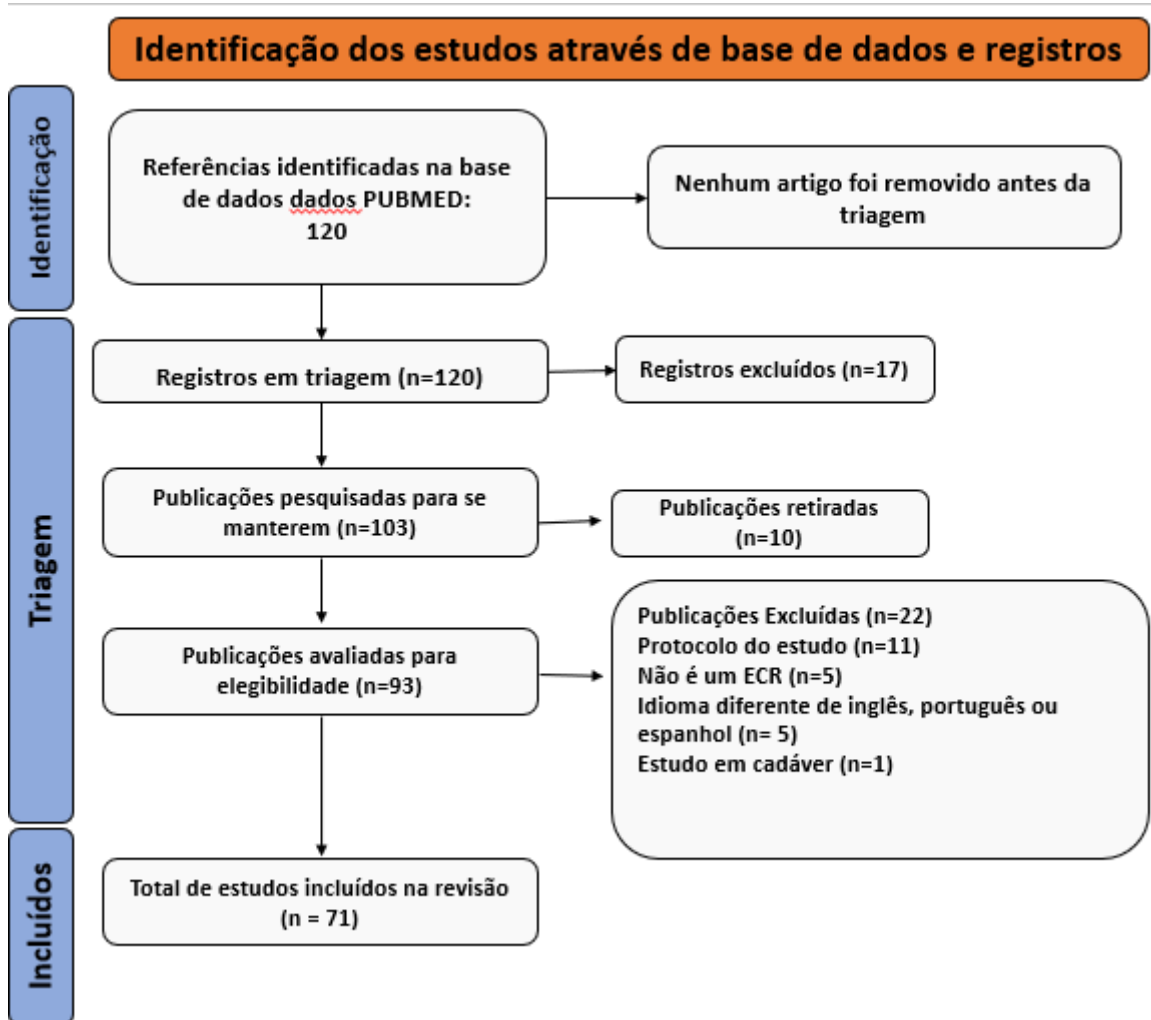
Avaliação dos Artigos:

Esse estudo foi inspirado no trabalho “Viés e desfechos confusos em ensaios clínicos de retinopatia diabética: uma análise transversal da literatura”, publicado no Journal of Evidence Based Medicine, da Escola Bahiana de Medicina. Assim como nesse estudo, o presente trabalho caracterizou os desfechos primários de cada artigo da amostra com base nos conceitos definidos por Heneghan, no estudo “Why clinical trials fail to translate benefits for patients” (5).

V. RESULTADOS

Foram identificados 120 artigos com base na estratégia de busca, dos quais 103, potencialmente elegíveis, foram lidos integralmente. Após a leitura completa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 71 trabalhos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA de avaliação dos estudos



A tabela 2 mostra as características dos estudos incluídos, com nome do trabalho, autor, desfecho primário utilizado e classificação do desfecho primário. Os desfechos primários foram classificados conforme o conceito proposto por Heneghan em desfechos clínicos, substitutos, compostos, escalas complexas e subjetivo(5).

Tabela 2. Título do artigo, autor (ano), desfecho primário utilizado e classificação do desfecho primário

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Cross-education for improving strength and mobility after distal radius fractures: a randomized controlled trial.	Magnus CR (2013)	Força (handgrip dynamometer)	Substituto
Is progressive early digit mobilization intervention beneficial for patients with external fixation of distal radius fracture? A pilot randomized controlled trial.	Kuo LC (2013)	Força (dinamometro e pegboard purdue test), funcionalidade (MAM-36), movimentação (Minibird electromagnetic tracking system)	Composto
Effect of early administration of alendronate after surgery for distal radial fragility fracture on radiological fracture healing time.	Uchiyama (2013)	S. Paramêtros radiológicos de consolidação da fratura	Substituto
An investigation of the effect of AlloMatrix bone graft in distal radial fracture: a prospective randomised controlled clinical trial.	D'Agostino (2013)	P. DASH	Clínico
Comparison of palmar fixed-angle plate fixation with K-wire fixation of distal radius fractures (AO A2, A3, C1) in elderly patients.	Goehre F. (2014)	Dash, Parâmetros radiológicos, ROM	Composto
Ultrasound treatment for accelerating fracture healing of the distal radius. A control study	Liu Y. (2014)	Tempo de consolidação da fratura, Parametros radiológicos	Composto
The treatment of displaced intra-articular distal radius fractures in elderly patients.	Bartl C. (2014)	SF-36	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Early functional postoperative therapy of distal radius fracture with a dynamic orthosis: results of a prospective randomized cross-over comparative study.	Stuby FM. (2015)	Questionário baseado na experiência subjetiva do paciente (criado pelos autores)	Subjetivo e escalas complexas
Therapist-supervised hand therapy versus home therapy with therapist instruction following distal radius fracture.	Valdes K. (2015)	PRWE	Clínico
Efficacy of combined physical and occupational therapy in patients with conservatively treated distal radius fracture: randomized controlled trial.	Filipova V (2015)	ROM, Força, DASH	Composto
Investigating the effect of intra-articular PRP injection on pain and function improvement in patients with distal radius fracture.	Namazi H (2016)	PRWE e ROM	Composto
Volar Locking Plate or External Fixation With Optional Addition of K-Wires for Dorsally Displaced Distal Radius Fractures: A Randomized Controlled Study.	Mellstrand Navarro C. (2016)	DASH	Clínico
Does Brachial Plexus Blockade Result in Improved Pain Scores After Distal Radius Fracture Fixation? A Randomized Trial.	Galos D K. (2016)	VAS	Clínico
Comparative study of treatment for distal radius fractures with two different palmar locking plates.	Tanaka H. (2016)	ROM	Substituto
Radiographic results after plaster cast fixation for 10 days versus 1 month in reduced distal radius fractures: a prospective randomised study.	Christersson A. (2016)	Parametros radiograficos	Substituto

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial.	Lei M. (2016)	DASH, VAS, CRPS score, ROM e força	Composto
Fixation of intra-articular fractures of the distal radius using intramedullary nailing: a randomized trial versus palmar locking plates.	Gradl G. (2016)	ROM, Força, VAS, Gartland Werley Score	Composto
Laser Treatment on Acupuncture Points Improves Pain and Wrist Functionality in Patients Undergoing Rehabilitation Therapy after Wrist Bone Fracture. A Randomized, Controlled, Blinded Study.	Acosta-Olivo (2017) C	VAS e PRWE	Composto
The Effect of Therapeutic Whirlpool and Hot Packs on Hand Volume During Rehabilitation After Distal Radius Fracture: A Blinded Randomized Controlled Trial.	Szekeres M (2017)	Volume do edema	Substituto
Is a short arm cast appropriate for stable distal radius fractures in patients older than 55 years? A randomized prospective multicentre study.	Park M (2017)	Parâmetro radiográfico	Substituto
Intrarticular infiltration of bupivacaine and magnesium sulfate in distal radius fractures. A pilot study	Acosta-Olivo (2017) C	ROM	Substituto
Which immobilization is better for distal radius fracture? A prospective randomized trial.	Gamba C (2017)	Parametros radiograficos	Substituto

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Comparison between Carbon-Peek volar locking plates and titanium volar locking plates in the treatment of distal radius fractures.	Perugia D. (2017)	ROM, DASH, VAS, FORÇA	Composto
A Prospective Randomized Study Comparing Bupivacaine Hydrochloride Versus Bupivacaine Liposome for Pain Management After Distal Radius Fracture Repair Surgery.	Alter T. (2017)	Consumo de opióide, EAD	Composto
Is external fixation a better way than plaster to supplement K-wires in non-comminuted distal radius fractures?	Athar S. (2018)	ROM, VAS	Composto
Effectiveness of the graded motor imagery to improve hand function in patients with distal radius fracture: A randomized controlled trial	Dilek B (2018)	DASH	Clínico
Intra-articular distal radius fractures in elderly patients: a randomized prospective study of casting versus volar plating.	Martinez-Mendez D. (2018)	PRWE	Clínico
Clinical Outcome after Plaster Cast Fixation for 10 Days Versus 1 Month in Reduced Distal Radius Fractures: A Prospective Randomized Study.	Christersson A. (2018)	Força, ROM, VAS, Modified Mayo, Modified Brujin e Modified Gartland	Composto
Is Use of a Psychological Workbook Associated With Improved Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Scores in Patients With Distal Radius Fracture?	Goudie S. (2018)	DASH	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
The short-term effects of hot packs vs therapeutic whirlpool on active wrist range of motion for patients with distal radius fracture: A randomized controlled trial.	Szekeres M (2018)	ROM	Substituto
The Effectiveness of Mini-C-Arm Fluoroscopy for the Closed Reduction of Distal Radius Fractures in Adults: A Randomized Controlled Trial.	Dailey S (2018)	Parametros radiograficos	Substituto
Hematoma block for distal radius fractures - prospective, randomized comparison of two different volumes of lidocaine.	Orbach H. (2018)	VAS	Clínico
Efficacy of Compression Gloves in the Rehabilitation of Distal Radius Fractures: Randomized Controlled Study	Miller-Shahabar I. (2018)	Edema, ROM, Força, VAS e PRWE	Composto
External Fixation Versus Volar Locking Plate for Unstable Dorsally Displaced Distal Radius Fractures-A 3-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Study.	Saving J (2019)	DASH	Clínico
Assessment of Distal Radius Fracture Complications Among Adults 60 Years or Older: A Secondary Analysis of the WRIST Randomized Clinical Trial.	Chung K. C. (2019)	Número de complicações	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Influence of postoperative immobilization on pain control of patients with distal radius fracture treated with volar locked plating: A prospective, randomized clinical trial.	Andrade-Silva F. (2019)	VAS, Uso de tramadol, ROM, DASH, Escala de satisfação pós cirúrgica (aferida com VAS), Parâmetros Radiográficos, Edema do punho	Composto
Cast immobilisation for the treatment of paediatric distal radius fracture: fibreglass versus polyolefin.	Zhu M. (2019)	Questionário de Satisfação do Paciente (criado pelos autores do estudo)	Escala Complexa e subjetivo
Ultrasound-Guided Nerve Blocks as Analgesia for Nonoperative Management of Distal Radius Fractures-Two Consecutive Randomized Controlled Trials	Siebelt M (2019)	NRS (Dor)	Clínico
Effect of Alendronic Acid on Fracture Healing: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial.	Duckworth AD. (2019)	Consolidação da Fratura (definido por observador)	Substituto
The Relationship between Hand Therapy and Long-Term Outcomes after Distal Radius Fracture in Older Adults: Evidence from the Randomized Wrist and Radius Injury Surgical Trial.	Chung K. C. (2019)	Michigan Hand Questionnaire	Clínico
Oral administration of Lactobacillus casei Shirota improves recovery of hand functions after distal radius fracture among elder patients: a placebo-controlled, double-blind, and randomized trial	Zhang C. (2019)	Michigan Hand Questionnaire	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
What Is the Effect of Vitamin C on Finger Stiffness After Distal Radius Fracture? A Double-blind, Placebo-controlled Randomized Trial.	Ozkan S. (2019)	Distância da vinca palmar	Substituto
The effectiveness of adding a scapular exercise programme to physical therapy treatment in patients with distal radius fracture treated conservatively: a randomized controlled trial.	Gutierrez-Espinoza H. (2019)	DASH	Clínico
Early Versus Late Motion Following Volar Plating of Distal Radius Fractures.	Dennison D. G (2020)	ROM	Substituto
Two casting methods compared in patients with Colles' fracture: A pragmatic, randomized controlled trial	Raittio L. (2020)	PRWE	Clínico
The Value of Intraoperative 3-Dimensional Fluoroscopy in the Treatment of Distal Radius Fractures: A Randomized Clinical Trial	Selles C. A. (2020)	Qualidade da redução definida por uma pergunta dicotômica: "precisa passar por revisão?" "Sim ou não"	Substituto
Adding mobilisation with movement to exercise and advice hastens the improvement in range, pain and function after non-operative cast immobilisation for distal radius fracture: a multicentre, randomised trial	Reid S. (2020)	ROM	Substituto
Effects of early manual therapy on functional outcomes after volar plating of distal radius fractures: A randomized controlled trial	Tomruk M. (2020)	PRWE	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Arthroscopic debridement does not enhance surgical treatment of intra-articular distal radius fractures: a randomized controlled trial.	Selles C. A. (2020)	PRWE	Clínico
Robot-assisted arm training for treating adult patients with distal radius fracture: a proof-of-concept pilot study.	Picelli A (2020)	ROM	Substituto
A comparative study on treatment outcomes of bandage and casting in non-displaced extra-articular fracture of distal radius: A clinical trial study.	Arti HR (2020)	DASH e VAS	Composto
Does Surgical-site Multimodal Drug Injection After Palmar Plating of Distal Radius Fractures Improve Pain Scores?	Jung H. S (2020)	VAS no pós operatório	Clínico
Analgesic effect of intravenous dexamethasone after volar plate surgery for distal radius fracture with brachial plexus block anaesthesia: a prospective, double-blind randomised clinical trial	Holmberg (2020)	A Maior nível de dor nas primeiras 24h pós cirurgia	Clínico
Application of continuous passive motion in patients with distal radius fractures: A randomized clinical trial	Shirzadi A. (2020)	VAS	Clínico
No benefit for elbow blocking on conservative treatment of distal radius fractures: A 6-month randomized controlled trial	Okamura A (2021)	DASH	Clínico
Regional vitamin C in Bier block reduces the incidence of CRPS-1 following distal radius fracture surgery	Alimian M. (2021)	Desenvolvimento de CRPS	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
A Prospective Randomized Comparison of Variable-Angle and Fixed-Angle Volar Locking Plating for Intra-Articular Distal Radius Fractures.	Nishiwaki M (2021)	PRWE	Clínico
The Effect of Bolus Vitamin D(3) Supplementation on Distal Radius Fracture Healing: A Randomized Controlled Trial Using HR-pQCT	Heyer F (2021)	Consolidação da fratura por meio de HR-Pqct (High resolution peripheral quantitative computed tomography)	Substituto
A comparative study of variable angle volar plate and bridging external fixator with K-wire augmentation in comminuted distal radius fractures.	Mishra R. K. (2021)	Força, ROM, PRWE, DASH	Composto
Home exercise in the dart-throwing motion plane after distal radius fractures: A pilot randomized controlled trial	Kaufman-Cohen Y. (2021)	ROM, PRWE, Jebsen-Taylor Hand Function Test, Questionário de satisfação	Composto
Surgical fixation with K-wires versus casting in adults with fracture of distal radius: DRAFFT2 multicentre randomised clinical trial	Costa ML. (2022)	PRWE	Clínico
Moulded cast compared with K-wire fixation after manipulation of an acute dorsally displaced distal radius fracture: the DRAFFT 2 RCT	Costa ML. (2022)	PRWE	Clínico
Traditional Versus Digital Media-Based Hand Therapy After Distal Radius Fracture	Lara T. R. (2022)	QuickDash	Clínico

Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
Non-operative treatment or volar locking plate fixation for dorsally displaced distal radius fractures in patients over 70 years - a three year follow-up of a randomized controlled trial	Sudow H. (2022)	PRWE	Clínico
The functional and radiographic outcomes following distal radius fracture treatment in a cast for 4 and 6 weeks in the elderly: A randomized trial	Olech J. (2022)	Consolidação óssea, Parâmetros radiográficos, VAS, Mayo Wrist Score, VAS activity score	Composto
Comparative clinical and radiographic outcomes between early and delayed wrist mobilization after volar fixed-angle plate fixation of distal radius fracture.	Laohaprasitiporn P. (2022)	PRWE	Clínico
General versus Brachial Plexus Block Anesthesia in Pain Management after Internal Fixation in Patients with Distal Radius Fracture: A Randomized Controlled Trial	Nho J. H. (2022)	VAS	Clínico
The role of brachioradialis release during AO type C distal radius fracture fixation.	Ma T. (2017)	ROM, Força, VAS, Gartland-Werley Score, PRWE, Mayo Elbow Performance Score, DASH, Parametros radiográficos	Composto
Complex Regional Pain Syndrome (Sudeck Atrophy) Prevention Possibility and Accelerated Recovery in Patients with Distal Radius at the Typical Site Fracture Using Polarized, Polychromatic Light Therapy.	Zlatkovic-Svenda M. (2019)	VAS, ROM	Composto

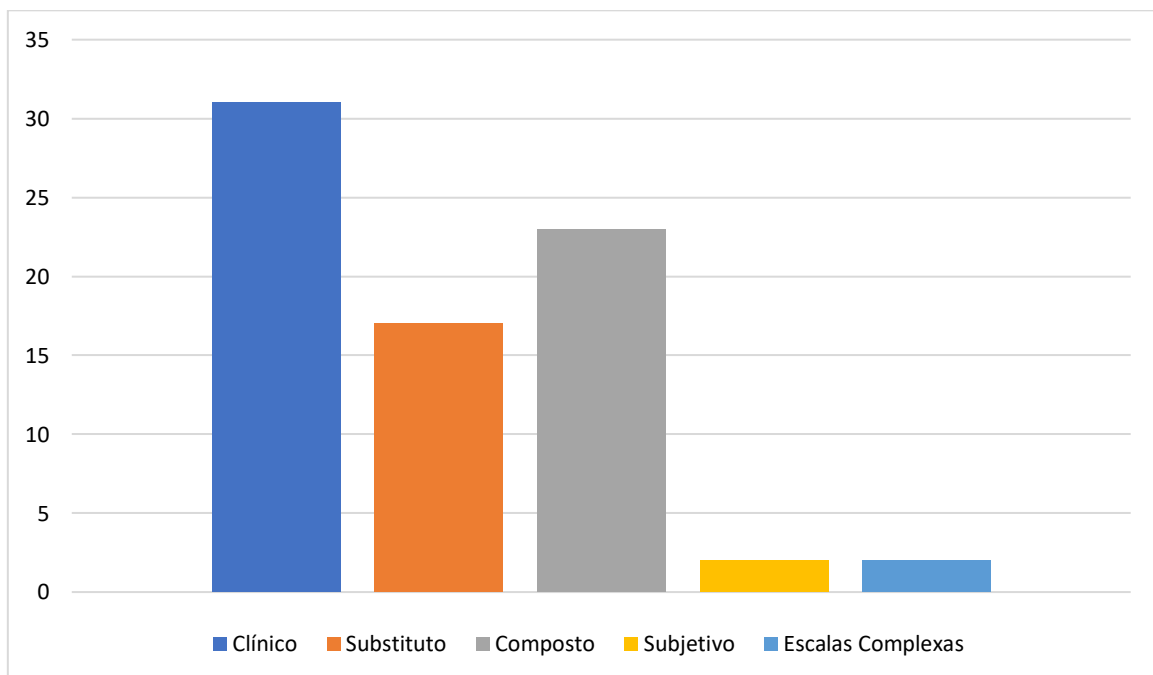
Título do artigo	Autor (ano)	Desfecho primário utilizado	Classificação do desfecho primário
The efficacy of using 3D printing models in the treatment of fractures: a randomised clinical trial.	Chen C. (2019)	Duração da cirurgia, Volume de sangue perdido e Frequência de fluoroscopia no intraoperatório	Composto
Comparison of 24-Month Outcomes After Treatment for Distal Radius FractureThe WRIST Randomized Clinical Trial	Chung K. C. (2021)	MHQ	Clínico

Legenda:

*DASH = Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire; PRWE = Patient-Related Wrist Evaluation; MAM-36 = (Manual Ability Measurement 36); ROM = Amplitude de Movimento, VAS = Visual Analogue Scale, NRS = Numerical rating Scale; CRPS = Complex Regional Pain Syndrome; MHQ = Michigan Hand Questionnaire

Com relação aos desfechos primários, 31 artigos utilizaram desfechos clínicos (43,6%), 17 desfechos substitutos (23,9%) e 23 desfechos compostos (29,5%) (Figura 2).

Figura 2. Número de Artigos de acordo com a classificação do desfecho primário

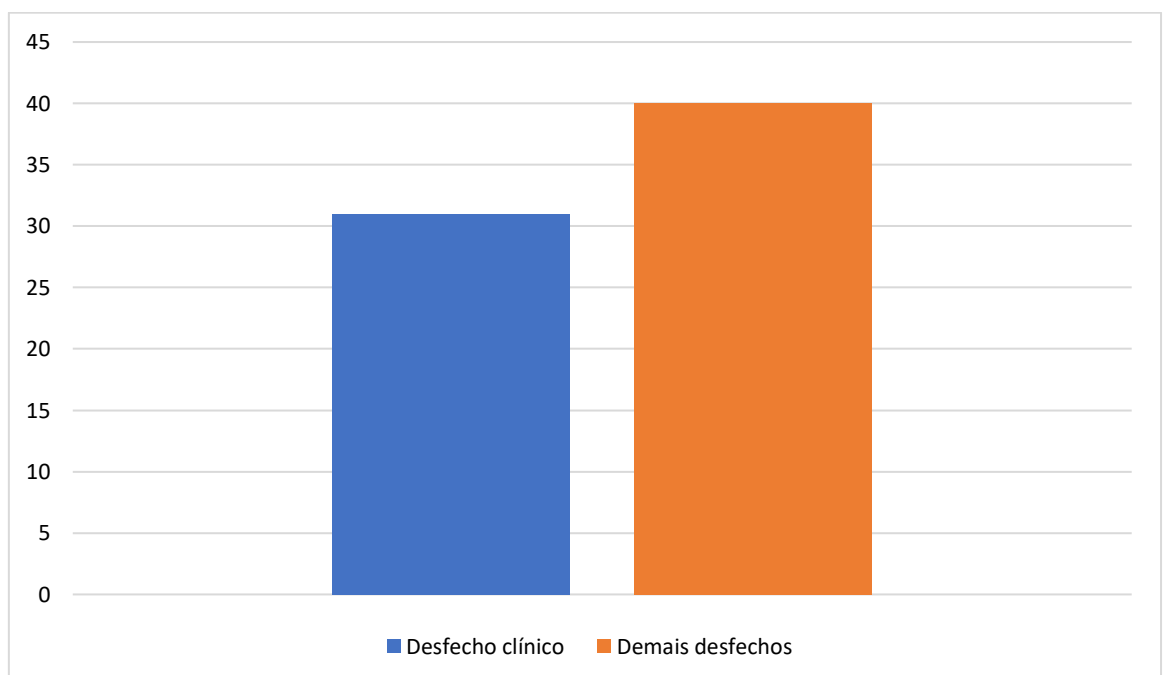


As medidas de arco de movimento, indicada em graus e força, aferida através de dinamômetro, além dos parâmetros radiográficos de consolidação de fratura, foram classificadas como desfechos substitutos. Estes foram os desfechos substitutos mais utilizados pelos autores dos trabalhos.

Além disso, os artigos “Early functional postoperative therapy of distal radius fracture with a dynamic orthosis: results of a prospective randomized cross-over comparative study.” de Stuby FM e “Cast immobilisation for the treatment of paediatric distal radius fracture: fibreglass versus polyolefin” de Zhu M foram considerados como escalas complexas e desfecho subjetivo, uma vez que a sua medida de análise foi criada pelos pesquisadores e apelava à experiência subjetiva dos pacientes (Figura 2).

Entre os artigos da amostra, 43,7% utilizaram-se de desfechos clínicos para mensurar o impacto das intervenções. (Figura 3).

Figura 3. Número de artigos que usaram desfecho clínico em comparação aos que usaram demais desfechos



Os questionários validados de avaliação funcional, Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH), Patient-Rated Wrist Evaluation (PRWE), Michigan Hand Questionnaire (MHQ), Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS) e o Questionário de Desenvolvimento de Síndrome de Dor regional complexa (CRPS Score), foram considerados como desfechos de avaliação clínica. Além desses, o questionário de qualidade de vida Short-form 36 (SF-36) também foi considerado como desfecho clínico.

VI. DISCUSSÃO

Na amostra desse estudo, a maioria dos artigos (56,4%) utilizou em seus desfechos primários medidas incapazes de traduzir melhora da saúde dos pacientes, não apresentando, portanto, maior importância na prática clínica. Do total, 23,9% utilizaram de desfechos substitutos, 29,5% utilizaram desfechos compostos, 2,4% utilizaram um desfecho classificado tanto como subjetivo quanto como escalas complexas.

Essa vasta gama de artigos utilizando desfechos que não avaliam adequadamente a condição clínica indica que a maior parte dos ECR de intervenção na abordagem das fraturas do rádio distal, não são capazes de traduzir corretamente uma melhora no quadro de saúde dos pacientes. Entretanto, não se pode afirmar que esses trabalhos não têm importância científica, visto que a utilização de desfechos substitutos ou compostos podem ser úteis em fases iniciais dos ensaios clínicos randomizados, de modo a estimar a probabilidade pré-teste, dando ao pesquisador a capacidade de decidir se deve ou não continuar com a pesquisa, visto que esses desfechos exigem um tempo de seguimento menor que os desfechos clínicos (10,36,43).

Os desfechos substitutos, por serem medidas indiretas, utilizadas de modo a estimar uma importância clínica, têm como principal qualidade o fato de serem mensurados por meio de variáveis contínuas, de fácil mensuração e de resposta a curto prazo (36,43). Para determinar a qualidade de um desfecho substituto, estes devem apresentar uma relação causal entre a intervenção e desfecho substituto e deste com o desfecho clínico. Além disso, essa relação deve ser a principal via de

ação da intervenção sobre o desfecho clínico (36,43). Nos trabalhos estudados, podemos afirmar que, apesar de não podermos utilizar os desfechos substitutos diretamente na avaliação clínica do resultado de uma intervenção, os desfechos substitutos foram bem escolhidos, uma vez que em sua grande maioria foram utilizadas medidas de arco de movimento e força da mão, que estão diretamente relacionados a funcionalidade do membro.

O trabalho realizado por Rupp et al (2017) evidenciou que o uso de desfechos substitutos, embora tenha sido suficiente para a aprovação de novas drogas no combate ao câncer pela FDA, estas novas medicações não foram capazes de aumentar a sobrevida dos pacientes ou melhorar a sua qualidade de vida (41). Portanto, deve-se ter cautela na interpretação de tais desfechos.

A importância dos desfechos compostos reside na diminuição do tamanho amostral necessário para fazer afirmações, aumentando-se assim o poder estatístico do trabalho (10,37). Entretanto, o seu prejuízo reside na interpretação confusa dos resultados, visto que não conseguimos afirmar com clareza se a intervenção é efetiva (5,37,44). Dessa maneira, de forma semelhante aos desfechos substitutos, os desfechos compostos contribuem para simplificar o trabalho, aumentando a rapidez de conclusão do estudo, sendo úteis para formular hipóteses acerca da intervenção (37). Nos trabalhos avaliados, os desfechos compostos, na maioria das vezes, combinaram medidas de desfechos substitutos, como arco de movimento e força da mão, com medidas de desfechos clínicos, como questionários de funcionalidade do membro.

A amostra apresentou também dois outros trabalhos, ambos classificados tanto como escalas complexas, quanto como desfecho subjetivo. As escalas complexas são utilizadas em situações em que não há questionários validados para avaliar os pacientes e estão relacionadas a um grande risco de viés, visto que são criadas pelos próprios avaliadores, tendendo a uma maior positividade dos trabalhos (5). Nos trabalhos em questão, havia questionários validados que poderiam ser utilizados na mensuração dos desfechos, como o EQ-5D ou SF-36, visto que ambos buscaram mensurar a satisfação do paciente e a sua qualidade de vida pós intervenção.

Como citado anteriormente, os desfechos clínicos são aqueles capazes de traduzir uma melhora real do estado de saúde do paciente, sendo clinicamente

relevantes por si próprio e, dessa maneira, estudos que os utilizam são apropriados para nortear a prática médica (5,10,45). Na amostra estudada, 43,6 % (31) dos artigos utilizaram desfechos clínicos, utilizando principalmente parâmetros de funcionalidade do membro e qualidade de vida. Para acessá-los, foram utilizados questionários validados como o DASH, quickDASH, PRWE, MHQ, SF-36, além da escala analógica da dor. Entretanto, o contraponto desses métodos é que eles são considerados desfechos clínicos subjetivos, uma vez que necessitam da resposta do paciente, apelando para a subjetividade individual (5). Dessa maneira, constitui-se um grande desafio avaliar clinicamente e de forma objetiva os pacientes, visto que o principal objetivo das intervenções são restaurar a funcionalidade e promover incremento da qualidade de vida, variáveis que são difíceis de serem mensuradas objetivamente.

Uma solução para os problemas descritos acima foi proposta pela Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) (42). Esta iniciativa visa facilitar o desenvolvimento e a aplicação de desfechos que devem ser medidos e relatados em ensaios clínicos de uma doença específica ou população experimental. Tem como papel principal, o desenvolvimento de uma diretriz sobre como selecionar instrumentos de medição de desfechos para resultados incluídos em um estudo. A proposta feita pela COMET tem grande importância ao recomendar medidas de desfecho que representem eficácia clínica, auxiliando na escolha adequada por parte do pesquisador. O ponto positivo desta iniciativa é buscar uniformizar tais desfechos, facilitando-se assim, o entendimento do leitor, assim como a realização de revisões e análise conjunta de dados numa metanálise.

XI. REFERÊNCIAS

1. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury*. 2006 Aug;37(8):691–7.
2. Nellans KW, Kowalski E, Chung KC. The Epidemiology of Distal Radius Fractures. *Hand Clin*. 2012 May;28(2):113–25.
3. Chung KC, Spilson S V. The frequency and epidemiology of hand and forearm fractures in the United States. *J Hand Surg Am*. 2001 Sep;26(5):908–15.
4. Koo KOT, Tan DMK, Chong AKS. Distal Radius Fractures: An Epidemiological Review. *Orthop Surg*. 2013 Aug;5(3):209–13.

5. Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials*. 2017 Dec 14;18(1):122.
6. Tudur Smith C, Hickey H, Clarke M, Blazeby J, Williamson P. The trials methodological research agenda: results from a priority setting exercise. *Trials*. 2014 Dec 23;15(1):32.
7. Andreasson I, Kjellby-Wendt G, Fagevik-Olsén M, Karlsson J, Carlsson G. Life has become troublesome – my wrist bothers me around the clock: an interview study relating to daily life with a malunited distal radius fracture. *Disabil Rehabil*. 2020 Jul 30;42(16):2344–50.
8. Song J, Yu AX, Li ZH. Comparison of conservative and operative treatment for distal radius fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med [Internet]*. 2015 [cited 2023 Apr 28];8(10):17023–35. Available from: www.ijcem.com/
9. Lee SK, Kim KJ, Cha YH, Choy WS. Conservative Treatment Is Sufficient for Acute Distal Radioulnar Joint Instability With Distal Radius Fracture. *Ann Plast Surg*. 2016 Sep;77(3):297–304.
10. Evans SR. Fundamentals of clinical trial design. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010 Jan;3(1):19–27.
11. Viergever RF, Li K. Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2015 Sep 25;5(9):e008932.
12. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*. 2016 Aug;21(4):125–7.
13. Moore TJ, Zhang H, Anderson G, Alexander GC. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med*. 2018 Nov 1;178(11):1451.
14. Mozetic V, Barros VM de, Denadai L, Cruz MFS da, Cruz NFS da, Moraes NSB de. Bias and unclear outcomes in clinical trials of diabetic retinopathy: a cross-sectional analysis of literature. *Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2022 Jan 6;3:e3415.
15. Khakshooy A. Metascience in Bioinformatics. *Bioinformatics*. 2020 Jan 31;16(1):4–7.
16. Porrino JA, Maloney E, Scherer K, Mulcahy H, Ha AS, Allan C. Fracture of the Distal Radius: Epidemiology and Premanagement Radiographic Characterization. *American Journal of Roentgenology*. 2014 Sep;203(3):551–9.
17. Shauver MJ, Yin H, Banerjee M, Chung KC. Current and Future National Costs to Medicare for the Treatment of Distal Radius Fracture in the Elderly. *J Hand Surg Am*. 2011 Aug;36(8):1282–7.
18. Jupiter J. Future Treatment and Research Directions in Distal Radius Fracture. *Hand Clin*. 2012 May;28(2):245–8.
19. Mauck BM, Swigler CW. Evidence-Based Review of Distal Radius Fractures. *Orthopedic Clinics of North America*. 2018 Apr;49(2):211–22.
20. Graham TJ. Surgical Correction of Malunited Fractures of the Distal Radius. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1997 Sep;5(5):270–81.

21. Nana AD, Joshi A, Lichtman DM. Plating of the Distal Radius. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005 May;13(3):159–71.
22. Jeffrey Cole R, Bindra RR, Evanoff BA, Gilula LA, Yamaguchi K, Gelberman RH. Radiographic evaluation of osseous displacement following intra-articular fractures of the distal radius: Reliability of plain radiography versus computed tomography. *J Hand Surg Am*. 1997 Sep;22(5):792–800.
23. Arora S, Grover SB, Batra S, Sharma VK. Comparative Evaluation of Postreduction Intra-Articular Distal Radial Fractures by Radiographs and Multidetector Computed Tomography. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2010 Nov;92(15):2523–32.
24. Andersen DJ, Blair WF, Stevers CM, Adams BD, El-Khoury GY, Brandser EA. Classification of distal radius fractures: An analysis of interobserver reliability and intraobserver reproducibility. *J Hand Surg Am*. 1996 Jul;21(4):574–82.
25. Colles A. On the fracture of the carpal extremity of the radius [1814]. *Injury*. 1970 Jul;2(1):48–50.
26. Graham TJ. Surgical Correction of Malunited Fractures of the Distal Radius. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1997 Sep;5(5):270–81.
27. Bong MR, Egol KA, Leibman M, Koval KJ. A Comparison of Immediate Postreduction Splinting Constructs for Controlling Initial Displacement of Fractures of the Distal Radius: A Prospective Randomized Study of Long-Arm Versus Short-Arm Splinting. *J Hand Surg Am*. 2006 May;31(5):766–70.
28. Mah ET, Atkinson RN. Percutaneous Kirschner Wire Stabilisation following Closed Reduction of Colles' Fractures. *Journal of Hand Surgery*. 1992 Feb 29;17(1):55–62.
29. Clancey GJ. Percutaneous Kirschner-wire fixation of Colles fractures. A prospective study of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Sep;66(7):1008–14.
30. Glickel SZ, Catalano LW, Raia FJ, Barron OA, Grabow R, Chia B. Long-Term Outcomes of Closed Reduction and Percutaneous Pinning for the Treatment of Distal Radius Fractures. *J Hand Surg Am*. 2008 Dec;33(10):1700–5.
31. Bindra RR. Biomechanics and Biology of External Fixation of Distal Radius Fractures. *Hand Clin*. 2005 Aug;21(3):363–73.
32. Margalot Z, Haase SC, Kotsis S V., Kim HM, Chung KC. A Meta-Analysis of Outcomes of External Fixation Versus Plate Osteosynthesis for Unstable Distal Radius Fractures. *J Hand Surg Am*. 2005 Nov;30(6):1185.e1-1185.e17.
33. Slutsky DJ. External Fixation of Distal Radius Fractures. *J Hand Surg Am*. 2007 Dec;32(10):1624–37.
34. Bales JG, Stern PJ. Treatment Strategies of Distal Radius Fractures. *Hand Clin*. 2012 May;28(2):177–84.
35. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, Dickersin K, Hong H, Canner JK. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. Vol. 86, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 39–50.

36. Twaddell S. Surrogate outcome markers in research and clinical practice. *Aust Prescr*. 2009 Apr 1;32(2):47–50.
37. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite Outcomes in Randomized Trials. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2554.
38. Moustgaard H, Bello S, Miller FG, Hróbjartsson A. Subjective and objective outcomes in randomized clinical trials: definitions differed in methods publications and were often absent from trial reports. *J Clin Epidemiol*. 2014 Dec;67(12):1327–34.
39. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol*. 2007 Dec;6(12):1094–105.
40. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018 Sep;11:156–64.
41. Rupp T, Zuckerman D. Quality of Life, Overall Survival, and Costs of Cancer Drugs Approved Based on Surrogate Endpoints. *JAMA Intern Med*. 2017 Feb 1;177(2):276.
42. Prinsen CAC, Vohra S, Rose MR, King-Jones S, Ishaque S, Bhaloo Z, et al. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative: protocol for an international Delphi study to achieve consensus on how to select outcome measurement instruments for outcomes included in a ‘core outcome set.’ *Trials*. 2014 Dec 25;15(1):247.
43. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Oct;10(6):497–508.
44. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gotzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2010 Aug 18;341(aug18 3):c3920–c3920.
45. Coutinho MSS de A. Surrogate and relevant clinical endpoints. What are they and how to interpret them? *Revista brasileira de hipertensao*. 2002;9(1):24–8.