

Come riportare la ricerca clinica veterinaria in maniera efficace



Riportare accuratamente i risultati della ricerca clinica è un passo fondamentale per consentire lo sviluppo di medicina veterinaria basata sull'evidenza. Molti studi ben condotti sono respinti dagli editori, criticati da colleghi o considerati inadatti dalle revisioni sistematiche a causa della loro stesura inadeguata. Vengono qui riassunti gli elementi metodologici più importanti da riportare nella stesura di un articolo di ricerca clinica.



Ciro Cococchetta¹
Med Vet

Riportare i risultati della ricerca primaria è un passo fondamentale nello sviluppo della conoscenza scientifica. Un articolo scientifico redatto in modo inadeguato limita notevolmente la capacità dei lettori di valutarne chiaramente la pertinenza e l'affidabilità dei risultati. Tali carenze negli articoli includono l'omissione di informazioni chiave (cosiddetto "*selective reporting*", o redazione selettiva), la progettazione errata dello studio e l'interpretazione errata dei risultati. Uno dei problemi principali di un articolo redatto in maniera incompleta è che rende impossibile ai lettori di capire cosa sia stato effettivamente fatto dai ricercatori. Ad esempio, quando in uno studio randomizzato viene menzionato il termine «casuale», senza una ulteriore spiegazione di come la randomizzazione sia stata eseguita, i lettori possono interpretare la cosa in due modi: (1) è stata generata adeguatamente una sequenza casuale ma i ricercatori non sono riusciti a riportarla correttamente; (2) i ricercatori non hanno eseguito una randomizzazione adeguata. Un passo importante per far progredire la pratica clinica veterinaria è il miglioramento della qualità delle ricerche scientifiche pro-

dotte. Attualmente, la grande maggioranza degli studi randomizzati in medicina veterinaria risulta essere carente in termini di report effettuati utilizzando elementi metodologici chiave (ad es. esito primario, calcolo della potenza, generazione di sequenze casuali, occultamento dell'allocazione, uso di un'analisi basata sulla intera popolazione trattata o "*intention-to-treat*"); inoltre non si conformano con le attuali raccomandazioni esistenti per la redazione di report statistici (ad es. riportare risultati tramite intervalli di confidenza e differenze medie tra gruppi anziché riportare solo i valori di P).¹ Lo scopo di questo articolo è quello di riassumere i punti metodologici più importanti da considerare quando si riportano i risultati della ricerca.



Nicola Di Girolamo²
Med Vet,
MSc(EBHC), PhD,
DiplECZM(Herp)

MIGLIORARE LA REDAZIONE DI ARTICOLI DI RICERCA CLINICA: L'USO DELLE LINEE GUIDA PER UN CORRETTO REPORT

Per assistere i ricercatori clinici durante la redazione di un articolo scientifico sono state elaborate una serie di linee guida. La rete EQUATOR fornisce un database aggiornato, completo e accessibile delle linee guida per la stesura di articoli di ricerca; inoltre, sono presenti col-

¹ Servizio dei Nuovi Animali da Compagnia (NAC), Centre Hospitalier Vétérinaire Frégis, Arcueil, Francia - CVS, Clinica per Animali Esotici, Roma, Italia.

² Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University, Stillwater, Oklahoma, United States. EBMVet, Via Sigismondo Trecchi 20, Cremona, Italy.

*Corresponding Author (nicoladiggi@gmail.com)

Ricevuto: 18/05/2020 - Accettato: 01/07/2020

legamenti ad altre risorse rilevanti. (sito Web: <http://www.equator-network.org>). Queste linee guida sono fondamentalmente un elenco di elementi considerati essenziali per l'articolo. La maggior parte delle linee guida nuove o aggiornate sono accompagnate da un articolo «spiegazione ed elaborazione» che fornisce informazioni e contesto, nonché informazioni dettagliate per i ricercatori su ciascun elemento discusso. Sebbene queste linee guida non siano esplicitamente destinate ad editori di riviste o revisori al fine di ottenere una valutazione della «qualità» di uno studio, se rispettate, permettono di migliorare la fluidità e la fruibilità dell'articolo. Le linee guida più applicabili e utili per la redazione di articoli clinici veterinari sono: CONSORT, per riportare studi randomizzati e controllati; STARD, per riportare studi di accuratezza diagnostica; STROBE, per riportare studi osservazionali; CARE, per riportare casi clinici; TRIPOD, per studi prognostici. Migliorando la qualità della ricerca pubblicata sugli animali, a sua volta, potranno essere pubblicate revisioni sistematiche con l'uso delle linee guida PRISMA e PRISMA-P, per revisioni sistematiche e protocolli di meta-analisi. Ci sono anche delle linee guida create appositamente per riportare articoli su animali (es. ARRIVE, REFLECT), ma sono create appositamente per animali in laboratorio o animali da reddito e non sono adeguate alla redazione di articoli clinici. Per alcune delle linee guida menzionate, esistono versioni con alcune lievi modifiche (es. STROBE-VET modifica di STROBE), ma spesso i cambiamenti sono così sottili che vale la pena utilizzare la linea guida originale poiché meglio descritta e standardizzata. Tali linee guida per la segnalazione non riguardano solo la sezione dei metodi, ma l'intero manoscritto, dall'abstract fino alla divulgazione del conflitto di interessi.

Attualmente, la grande maggioranza degli studi randomizzati in medicina veterinaria è riportata in maniera carente, dimenticando elementi metodologici chiave e non riportando i risultati nella maniera attualmente raccomandata.

TITOLO

L'obiettivo del titolo è di riassumere il contenuto dell'articolo, innescare la curiosità del lettore e facilitare l'indicizzazione. I titoli possono essere principalmente di due tipi, possono menzionare i metodi di ricerca condotti (ad es. «titolo indicativo») o dichiarare i risultati chiave dello studio (ad es. «titolo dichiarativo»). È stato supposto che i titoli dichiarativi possano «attrarre» maggiormente i clinici,² ma molte riviste non consentono questo sti-

le di titolo a causa del suo potenziale fuorviante;³ tuttavia, i risultati di un recente studio controllato randomizzato (RCT) non hanno evidenziato prove che i titoli dichiarativi influenzino la percezione dei lettori sulle conclusioni dello studio.⁴ Inoltre, l'uso di un nuovo livello metrico degli articoli (ad es. Altmetrics), indica che gli articoli con titoli dichiarativi sono tra i più condivisi.⁵ Per garantire che uno studio sia adeguatamente indicizzato e facilmente identificato, gli autori dovrebbero descrivere il tipo di studio nel titolo. Per gli studi controllati randomizzati, la parola «randomizzati» deve essere inserita nel titolo,⁶ ad esempio: «Effetto del Pimobendan nei cani con patologia della valvola mitrale preclinica e cardiomegalia: lo studio EPIC - uno studio clinico randomizzato».⁷ Per studi di accuratezza diagnostica, il titolo dovrebbe includere almeno una misura di accuratezza (ad es. sensibilità, specificità, valori predittivi, area sotto la curva).⁸ Per gli studi osservazionali, dovrebbe essere incluso un termine comunemente usato (ad es. caso-controllo, coorte, sezione trasversale).⁹

ABSTRACT

Gli *abstract* devono essere chiari, trasparenti e sufficientemente dettagliati per comunicare gli elementi fondamentali dello studio, inclusi gli obiettivi, la progettazione dello studio, i risultati più rilevanti e le conclusioni principali.⁶ Gli *abstract* possono influenzare la scelta del clinico di leggere o meno l'articolo completo, ed ancor più, in caso di studi non ad accesso libero (*open-access*), i professionisti potrebbero dover prendere decisioni cliniche solo sulla base degli *abstract*. Inoltre, grazie alle nuove tecnologie e ai mezzi di comunicazione per accedere alle informazioni, l'*abstract* da solo può servire come mezzo creativo di diffusione e divulgazione della ricerca effettuata (ad es. Infografica [[#visualabstract](#)]). Sebbene ogni rivista imponga di adottare le proprie indicazioni riguardanti lo stile dell'*abstract*, linee guida quali «CONSORT» forniscono istruzioni specifiche sui contenuti minimi da includere.¹⁰ Gli elementi principali richiesti per gli *abstract* riguardanti prove randomizzate sono riportati nella Tabella 1. Gli autori sono incoraggiati a lavorare con gli editori delle riviste scientifiche per conformarsi allo stile richiesto, evitando l'omissione di elementi essenziali di progettazione dello studio (ad es. per gli studi randomizzati, evitare di riportare solo il numero finale di partecipanti randomizzati ed analizzati, ma ri-

I titoli possono essere descrittivi, possono menzionare i metodi di ricerca condotti (ad es. «titolo indicativo») o dichiarare i risultati chiave dello studio (ad es. «titolo dichiarativo»).

Tabella 1 - Elementi da includere nell'abstract quando si riportano studi randomizzati per riviste scientifiche o per conferenze. Tratto da Hopewell et al., 2008¹⁰

Elemento	Descrizione
Titolo	Identificazione dello studio come randomizzato
Autori	Contatto dell'autore corrispondente
Progettazione	Specificare il disegno di base dello studio (ad es. paralleli, gruppi, non-inferiorità)
Metodi Partecipanti Interventi Obiettivo Outcome Randomizzazione Cecità (<i>blinding</i>)	<p>Criteri di ammissione per i partecipanti e le modalità con cui sono stati raccolti i dati</p> <p>Interventi previsti per ciascun gruppo</p> <p>Obiettivo o ipotesi specifica</p> <p>Esito principale chiaramente definito per questo studio</p> <p>Come i partecipanti sono stati assegnati agli interventi</p> <p>Se i partecipanti, i proprietari, chi effettua la prova e coloro che valutano i risultati siano o meno soggetti ad una associazione cieca.</p>
Risultati Numeri randomizzati Reclutamento Numeri analizzati Outcome Effetti collaterali	<p>Numero di partecipanti randomizzati per ogni gruppo</p> <p>Stato della prova</p> <p>Numero di partecipanti analizzati in ciascun gruppo</p> <p>Per l'esito principale, un risultato per ciascun gruppo e la dimensione stimata dell'effetto e la sua precisione</p> <p>Importanti eventi avversi o effetti collaterali</p>
Conclusioni	Interpretazione generale dei risultati ottenuti
Registrazione della prova	Numero di registrazione e nome del registro di prova
Finanziamento	Fonte del finanziamento

portare anche il numero originariamente individuato e randomizzato). Purtroppo, in studi randomizzati veterinari gli *abstracts* non sono attualmente riportati in maniera efficace, limitando l'interpretazione dello studio e sfavorendo i clinici che non hanno accesso all'articolo completo.¹¹

INTRODUZIONE

L'introduzione aiuta il lettore a comprendere il contesto della ricerca, comprese le attuali conoscenze scientifiche sull'argomento e il motivo per cui tale tema meriti ulteriori approfondimenti. Idealmente, gli autori dovrebbero valutare lo stato delle attuali conoscenze scientifiche mediante una revisione sistematica, eseguendo una ricerca accurata o facendo riferimento a una recente revisione sistematica sull'argomento. In assenza di tali revisioni, è comunque consigliabile consultare database di letteratura medica (capitoli) per garantire una ricerca bibliografica adeguata e approfondita. Il paragrafo finale dell'introduzione è destinato a presentare gli obiettivi specifici e/o ipotesi della ricerca.

METODI

La sezione «Metodi» fornisce un rapporto dettagliato del «cosa» e del «come» del processo di ricerca descritto. Tuttavia, al fine di massimizzare la comprensione del lettore e consentire la ripetibilità della ricerca, è necessario riportare in modo trasparente diversi aspetti metodolo-

gici (Tabella 2). Ancora una volta, definendo chiaramente il tipo di progettazione dello studio, i ricercatori possono fare riferimento ed orientarsi, consultando le linee guida per la stesura dell'articolo e i materiali di supporto aggiuntivi. Anche laddove gli aspetti del progetto di sperimentazione possano essere stati subottimali, l'uso delle linee guida aiuta a evitare rapporti selettivi che possono influenzare i lettori.

DISEGNO DEL TRIAL

Una volta posta la domanda di ricerca, la progettazione appropriata dello studio è la prima cosa da scegliere e dovrebbe essere riportata di conseguenza. Nella letteratura veterinaria vi sono spesso difficoltà a soddisfare questi criteri di base. È importante che durante la fase di pianificazione dello studio i ricercatori prestino particolare attenzione nello sviluppare un *design* dello studio che risponda al meglio al proprio quesito clinico. La Tabella 3 sintetizza i progetti di ricerca più importanti e le loro caratteristiche. Per gli studi randomizzati il numero di gruppi (ad es. parallelo o multi-gruppi), eventuali trattamenti multipli per gruppo [ad es. incrociato (crossover o fattoriale), il numero di istituzioni coinvolte (ad es. singola istituzione o multicentrico) e il quadro concettuale (ad es. superiorità o non inferiorità) dovrebbero essere riportati in questa sezione.⁶ Recentemente, sono stati sviluppati strumenti che possono aiutare gli autori a selezionare le linee guida corrette per le proprie ricerche¹².

Tabella 2 - Informazioni metodologiche da includere nel riportare uno studio randomizzato, ⁶ o uno studio di accuratezza diagnostica ⁸			
Sezione / argomento	Elementi da riportare	N° dell'elemento nelle linee guida	
		CONSORT	STARD
<i>Disegno di prova</i>	Descrizione del progetto di studio (come parallelo, fattoriale) compreso il rapporto di allocazione	3a	
	Importanti modifiche ai metodi dopo l'inizio del processo (come i criteri di ammissibilità), con relative motivazioni	3b	
	Chiarire se la raccolta dei dati è stata pianificata prima del test scelto e lo standard di riferimento è stato applicato (studio prospettico) o se sono stati applicati dopo (studio retrospettivo)		5
<i>Partecipanti</i>	Criteri di ammissibilità per i partecipanti	4a	6
	Su quale base sono stati identificati i partecipanti potenzialmente idonei (come sintomi, risultati di test precedenti, inclusione nel registro)		7
	Modalità e luoghi in cui sono stati raccolti i dati	4b	8
	Se i partecipanti hanno formato una serie consecutiva, casuale o di convenienza		9
<i>Interventi</i>	Gli interventi per ciascun gruppo con dettagli sufficienti per consentirne la replica, incluso come e quando sono stati effettivamente amministrati	5	
<i>Metodi di prova</i>	Test scelto, con dettagli sufficienti per consentire la replica		10a
	Standard di riferimento, con dettagli sufficienti per consentire la replica		10b
	Razionale per la scelta dello standard di riferimento (se esistono alternative)		11
	Definizione e motivazione della soglia di positività del test o delle categorie di risultati del test, distinguendo pre-specificato da esplorativo		12a
	Definizione e motivazione di cut-off di positività del test o categorie di risultati dello standard di riferimento, distinguendo pre-specificato da esplorativo		12b
<i>Outcome</i>	Qualsiasi modifica degli esiti dopo l'inizio della sperimentazione, con motivazioni	6b	
<i>Dimensioni del campione</i>	Come è stata determinata la dimensione del campione	7a	18
	Se applicabile, spiegare eventuali analisi intermedie e linee guida per l'interruzione	7b	
<i>Generazione di sequenze casuali</i>	Metodo utilizzato per generare la sequenza di allocazione casuale	8a	
	Tipo di randomizzazione; dettagli di eventuali restrizioni (come blocco e dimensioni del blocco)	8b	
<i>Meccanismo di occultamento delle allocazioni</i>	Meccanismo utilizzato per implementare la sequenza di allocazione casuale (ad es. contenitori numerati in sequenza), descrivendo qualsiasi passo intrapreso per nascondere la sequenza fino all'assegnazione degli interventi	9	
<i>Implementazione</i>	Chi ha generato la sequenza di allocazione casuale, chi ha iscritto i partecipanti e chi ha assegnato i partecipanti agli interventi	10	
<i>Cecità (blinding)</i>	Blinding dell'intervento, dei risultati del test scelto o del test di riferimento	11a	13a, 13b
	Se pertinente, descrizione della somiglianza degli interventi	11b	
<i>Metodi statistici</i>	Metodi statistici usati per confrontare gruppi per obiettivi primari e secondari o per confrontare misure di accuratezza diagnostica	12a	14
	Metodi per analisi aggiuntive, come analisi di sottogruppi, analisi adattate e analisi di variabilità nella precisione diagnostica, distinguendo pre-specificato da esplorativo	12b	17
	Come sono stati gestiti i risultati indeterminati dei test		15
	Come sono stati gestiti i dati mancanti		16

Tabella 3 - Definire il progetto di studio ideale e le linee guida per riportare specifiche domande cliniche

Domanda clinica	Tipologia di studio ideale	Motivazione	Linee guida
Efficienza o efficacia di un intervento (medico / chirurgico)	Esperimento controllato casuale (randomizzato)	I pazienti sono randomizzati a due o più gruppi di trattamento. I risultati (misurati in base agli esiti predefiniti) vengono confrontati tra gruppi.	CONSORT
Precisione di una tecnica diagnostica	Studio dell'accuratezza diagnostica	I pazienti consecutivi o casuali ricevono un test scelto e un test standard di riferimento. I risultati dei test vengono confrontati fornendo almeno sensibilità e specificità	STARD
Eziologia (malattia comune)	Coorte	I pazienti sono divisi in due o più gruppi in base a caratteristiche preesistenti (ad es. esposizione a sostanze tossiche, somministrazione di un farmaco). I risultati vengono confrontati tra i gruppi, controllando potenziali confondenti	STROBE
Eziologia (malattia comune)	Studio trasversale	In un gruppo di pazienti, la presenza di un'esposizione (ad es. tossico) e una malattia vengono valutate contemporaneamente	STROBE
Eziologia (malattia rara)	Caso-controllo	Un gruppo di animali con una malattia viene confrontato con un gruppo di animali senza la malattia per quanto riguarda l'esposizione ad alcuni fattori (ad es. una sostanza tossica o cancerogena)	STROBE
Valore prognostico di uno o più fattori	Studio prognostico	Vengono valutate la relazione tra uno o più fattori e un risultato (ad es. mortalità)	TRIPOD

ESITI (OUTCOME) PRIMARI O SECONDARI

Studi che valutano l'efficacia di un intervento (randomizzato o meno) o il rischio associato ad un'esposizione, analizzano le variabili di risposta (ad es. tasso di mortalità, qualità della vita, tasso di insorgenza della malattia) o esiti, tra diversi gruppi.^{6,9} Tipicamente, i ricercatori misurano molti *outcome* durante uno studio (ad es. parametri ematici, tasso di mortalità, tempo di guarigione). Tuttavia, ciò contribuisce spesso alla produzione di un articolo poco chiaro a causa della molteplicità delle analisi effettuate. Ad esempio, quando in uno studio sono presenti molti gruppi di trattamento, sottogruppi e punti temporali, a seconda del tipo di analisi eseguita si possono avere risultati statisticamente significativi ma spuri.^{13,14} Per evitare questa carenza, gli esiti devono essere pre-specificati durante la fase di pianificazione della ricerca. Un esito primario deve essere esplicitamente riportato nell'articolo pubblicato. Tale esito è quindi la base per la stima a priori della dimensione del campione. Molti studi possono avere più di un esito primario; potenziali effetti collaterali di un intervento dovrebbero essere considerati un esito primario e, pertanto, chiaramente de-

finiti e classificati. Gli esiti secondari devono essere riportati e chiaramente indicati come tali; il calcolo della dimensione del campione deve essere sempre adattato all'esito primario. Qualsiasi modifica degli esiti tra il momento del concepimento dello studio e la pubblicazione che non è stata pre-specificata (ad es. commutazione degli *outcome*) è considerata una condotta scientifica impropria ed è stata recentemente dimostrata essere una pratica, purtroppo comune, anche nella ricerca clinica medica.¹⁵

Sebbene ogni rivista imponga le proprie linee guida per lo stile dell'abstract, linee guida come "CONSORT per abstracts" forniscono istruzioni specifiche sui contenuti minimi.

CALCOLO DELLA POTENZA DEL TEST

Il numero di partecipanti da coinvolgere in uno studio dovrebbe essere adattato alla domanda di ricerca.¹⁶ Le ricerche in medicina veterinaria, a differenza di quan-

to accade nella medicina umana, includono spesso un numero limitato di pazienti.¹ Ciò limita la potenza degli studi, aumentando la possibilità di risultati falsi negativi (errori statistici di tipo II).¹⁷ Tuttavia, una volta stabilita la superiorità di un intervento o di una tecnica diagnostica, l'inclusione di troppi animali comporta spese e tempi inutili oltre ad essere eticamente inaccettabile. Inoltre, con un numero elevato di pazienti aumenta il rischio di trovare significatività statistica senza alcuna rilevanza clinica.¹⁸ Seguendo questo concetto, gli studi pubblicati, in particolare gli studi riguardanti un intervento, devono riportare un calcolo di potenza che giustifichi la dimensione del campione. Il calcolo della potenza andrebbe effettuato a priori durante la fase di sviluppo della sperimentazione, e non essere corretto dopo il completamento della sperimentazione. I calcoli di potenza post-hoc non dovrebbero essere riportati perché producono stime non valide.¹⁹ Per riportare in modo appropriato un calcolo della potenza per una sperimentazione di intervento dovrebbero essere inclusi: (1) i risultati stimati in ciascun gruppo (ovvero la differenza clinicamente importante tra i gruppi), (2) il livello di errore di tipo I (di solito il 5%), (3) la potenza statistica (o il livello di errore di tipo II) (solitamente 80-90%) e (4), la deviazione standard prevista delle misurazioni quando si utilizzano risultati continui.^{14,20} Attualmente, solo il 16,7-22% degli studi randomizzati in medicina veterinaria riporta un calcolo di potenza, rispetto al 98,3% in medicina umana.^{1,16}

Quando in uno studio sono inclusi diversi gruppi di trattamento, sottogruppi e punti temporali, a seconda del tipo di analisi eseguita, si possono avere risultati statisticamente significativi ma spuri.

PROCEDURE DI RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione, se eseguita correttamente, evita i possibili errori (*bias*) da selezione, bilanciando i fattori prognostici noti e sconosciuti nell'assegnazione dei trattamenti.²¹ Inoltre, l'assegnazione casuale consente l'uso della teoria della probabilità per esprimere la possibilità che qualsiasi differenza nei risultati tra i gruppi di intervento rifletta semplicemente il caso.²² Infine, la randomizzazione può facilitare l'ulteriore cecità (*blinding*) dei ricercatori, partecipanti e valutatori del trattamento.²³

La riuscita della randomizzazione dipende dalla generazione adeguata di una sequenza di allocazione imprevedibile e dal *blinding* di quella sequenza fino a

quando non si verifica l'assegnazione del trattamento.⁶ I metodi per generare una sequenza casuale sono riportati solo in un quinto degli studi randomizzati in medicina veterinaria.²⁴ Spesso, la randomizzazione viene menzionata solo per descrivere la divisione dei soggetti: “[...] i cani sono stati divisi casualmente in due gruppi [...]”.²⁴ Tuttavia, è importante notare l'inadeguatezza di tale frase, essa infatti non spiega il tipo di schema di randomizzazione utilizzato (ad es. semplice, limitato, minimizzazione, ecc.) e manca una descrizione degli strumenti utilizzati per generare la sequenza casuale (ad es. *software* per computer, una tabella dei numeri casuali, monete o carte o entrambi). Come indicato nella linea guida CONSORT: “i lettori non possono giudicare l'adeguatezza [della randomizzazione] da termini come «allocazione casuale» «randomizzazione» o «casuale» senza ulteriori spiegazioni”.⁶ Si potrebbe ipotizzare che i ricercatori abbiano utilizzato il termine «*random*» senza generare una sequenza casuale e che la parola «*random*» indichi che l'attribuzione dei partecipanti in un gruppo specifico non fosse stata scelta liberamente dai ricercatori. Per segnalare correttamente la generazione di sequenze casuali, sono necessarie due informazioni:⁶ (1) la spiegazione del metodo con cui viene generata la sequenza casuale (ovvero computer, lanci di monete, ecc.); in alternativa, è accettabile dichiarare che uno statistico ha generato la sequenza casuale utilizzata. (2) dovrebbe essere fornita una spiegazione specifica del tipo di schema di randomizzazione, ad esempio randomizzazione semplice, blocco permutato (per evitare squilibri nell'allocazione), stratificazione (per bilanciare la distribuzione di determinati fattori di rischio di base).

Mentre in medicina umana si assiste ad un miglioramento dei dettagli forniti sulla randomizzazione utilizzata,²⁵ negli studi in medicina veterinaria dell'ultimo decennio, non si assiste allo stesso tipo di miglioramento.¹ Uno studio ha osservato che la generazione di sequenze casuali è stata riportata in circa la metà (48,9%; IC 95%: dal 37,8% al 59,9%) degli studi clinici controllati in parallelo, effettuati sui proprietari di cani e gatti pubblicati dal 2000 al 2005 in 12 riviste veterinarie.²⁶ In un sottogruppo simile (studi randomizzati paralleli di pazienti clinici reali) di un recente studio, la generazione di sequenze casuali è stata riportata nel 42,4% (dal 25,9% al 60,6%; 14/33).¹ I ricercatori veterinari dovrebbero essere consapevoli di tali tendenze sia in medicina umana che in veterinaria e migliorare la comunicazione del metodo di randomizzazione utilizzato nei propri studi.

OCCULTAMENTO DELL'ALLOCAZIONE

In uno studio controllato randomizzato, l'elenco di

Tabella 4 - Potenziali benefici del blinding di alcuni individui durante studi randomizzati e la sua applicabilità in studi veterinari. Modificato da Schulz e Grimes, 2002³¹

Categoria blinding	Potenziale beneficio	Applicabilità negli studi veterinari?
Partecipanti - Proprietari / detentori	Meno probabilità di avere risposte psicologiche o fisiche con <i>bias</i> durante il trattamento (intervento)	non chiaro
	Più probabilità di rispettare i regimi di prova	sì
	Meno probabilità di cercare ulteriori interventi aggiuntivi	sì
	Meno probabilità di lasciare il processo senza fornire dati sugli esiti, con conseguente perdita del <i>follow-up</i>	sì
Ricercatori coinvolti nel trial	Meno probabilità di trasferire le proprie inclinazioni o attitudini ai partecipanti	non chiaro
	Meno probabilità di amministrare in modo differenziato i co-interventi	sì
	Meno probabilità di regolare in modo differenziale la dose	sì
	Meno probabilità di ritirare in modo differenziato i partecipanti	sì
	Meno propensi a incoraggiare o scoraggiare in modo differenziato i partecipanti (vale a dire, i proprietari) a continuare il processo	sì
Valutatori degli esiti (outcome)	Meno probabilità di avere pregiudizi influenzano le loro valutazioni degli esiti, in particolare con quelli di interesse principale	sì

randomizzazione deve essere nascosto, al fine di evitare che i ricercatori sappiano a quale gruppo di trattamento faccia parte il soggetto partecipante. Questo è fondamentale per consentire ai lettori di valutare il rischio di errori di selezione. Uno dei primi articoli con un adeguato occultamento dell'allocazione fu pubblicato nello studio sulla streptomina nel 1948:²⁷ *“I dettagli della serie [allocazione] erano sconosciuti agli investigatori o al coordinatore e erano contenuti in una serie di buste sigillate, ognuna recante all'esterno solo il nome dell'ospedale e un numero”*. All'inizio degli anni '90, solo un quarto degli studi randomizzati pubblicati in quattro riviste di ostetricia e ginecologia conteneva informazioni che mostravano che erano state prese misure per occultare il protocollo scelto.²⁸ La descrizione dell'occultamento delle assegnazioni negli studi controllati randomizzati pubblicati su riviste mediche è migliorata negli ultimi 15 anni dal 34,4% al 64,7%.²⁹ Nelle principali riviste veterinarie solo un decimo degli studi randomizzati pubblicati menzionava l'occultamento delle assegnazioni.¹ Ciò è preoccupante in quanto vi è la prova che la mancanza di occultamento dell'allocazione è empiricamente associata ad errore.³⁰ Studi in cui l'occultamento era inadeguato o poco chiaro (non riportava o riportava in modo incompleto un approccio di occultamento) ha prodotto stime dell'effetto del trattamento più grandi rispetto agli studi in cui gli autori hanno riportato un adeguato occultamento dell'allocazione sul trattamento effettuato.³⁰ Poiché è sempre possibile effettuare un occultamento dell'allocazione sul trattamento fino al momento di assegnazione, indipendentemente dall'oggetto di studio,²⁸ tale procedura dovrebbe essere eseguita e correttamente riportata.

ricamente associata ad errore.³⁰ Studi in cui l'occultamento era inadeguato o poco chiaro (non riportava o riportava in modo incompleto un approccio di occultamento) ha prodotto stime dell'effetto del trattamento più grandi rispetto agli studi in cui gli autori hanno riportato un adeguato occultamento dell'allocazione sul trattamento effettuato.³⁰ Poiché è sempre possibile effettuare un occultamento dell'allocazione sul trattamento fino al momento di assegnazione, indipendentemente dall'oggetto di studio,²⁸ tale procedura dovrebbe essere eseguita e correttamente riportata.

CECITÀ (BLINDING)

Nella ricerca vi è spesso la necessità di uno studio cieco nel quale, per diversi motivi, si rendano non consapevoli i ricercatori (personale e valutatori del risultato) e/o i partecipanti (Tabella 4). Nel riportare qualsiasi tipologia di studio, si dovrebbero identificare chiaramente quali individui siano stati sottoposti al processo di *blinding* e su cosa. L'uso di una terminologia come «singolo-», «doppio-» e «triplo-*blinding*» dovrebbe essere evitata, poiché non spiega in modo completo le procedure di tale processo.²⁹ Le seguenti categorie di cecità devono essere chiaramente riportate.

Blinding dei partecipanti / proprietari

Negli studi sugli animali, il processo di *blinding*

Mentre nell'ultimo decennio in medicina umana si assiste ad un miglioramento dei dettagli forniti sulla randomizzazione utilizzata, negli studi in medicina veterinaria non si assiste allo stesso tipo di miglioramento.

dei partecipanti corrisponde a quello dei proprietari / custodi degli animali. Infatti, la maggior parte delle azioni che possono avere ripercussioni sulla riuscita dello studio, in pazienti umani non-*blinding* per uno specifico trattamento (ad es. non rispettare il regime di sperimentazione, cercare nuovi interventi o abbandonare la sperimentazione), possono verificarsi ed essere prodotte, negli studi condotti sugli animali, dai proprietari / custodi degli animali. Tuttavia, se nelle sperimentazioni sull'uomo i partecipanti arruolati in un gruppo che ha ricevuto un nuovo trattamento potrebbero portare aspettative favorevoli o apprensione maggiore, negli studi veterinari non è generalmente previsto che le percezioni del proprietario influenzano la risposta.

Blinding del personale

Dovrebbe essere chiarito se il personale coinvolto nella sperimentazione, compresi quelli che forniscono il trattamento o si prendono cura degli animali durante le prove (ad es. veterinari, infermieri, tecnici), siano a conoscenza del trattamento fornito. Infatti, il personale della sperimentazione può avere una percezione distorta dell'efficacia degli interventi e può interagire con i proprietari suggerendo di uscire dalla sperimentazione, può somministrare più interventi a un gruppo di trattamento o può fornire assistenza aggiuntiva in un gruppo di trattamento rispetto ad un altro, oltre ad altre possibili forme di parzialità.

Blinding dei valutatori dei risultati

I valutatori dei risultati sono quelli che notano, per mezzo di metodiche oggettive o soggettive, gli esiti di uno studio. Il *blinding* dei valutatori degli esiti andrebbe idealmente indicato in ogni progetto di studio. Negli studi randomizzati, il *blinding* significa che i valutatori dei risultati non sono a conoscenza se i dati provengano da gruppi trattati o meno. Il *blinding* dei valutatori degli esiti è fondamentale negli studi randomizzati, poiché la conoscenza del gruppo di trattamento potrebbe influenzare notevolmente il valutatore.²⁹ Negli studi di accuratezza diagnostica, i valutatori degli esiti dovrebbero essere inconsapevoli dei risultati ottenuti negli altri test eseguiti sul paziente. La conoscenza dei risultati di altri test potrebbe influenzare il valutatore.

RISULTATI

Flusso dei partecipanti

In tutti i progetti di studio, è altamente consigliabile rappresentare il flusso dei partecipanti con un diagramma di flusso.^{6,8} Un esempio di informazioni richieste, per completare un diagramma di flusso per

una sperimentazione randomizzata, includono il numero di partecipanti valutati per la potenziale inclusione nella sperimentazione e il numero escluso in questa fase, nei casi in cui essi non soddisfino i criteri di inclusione o si rifiutino di partecipare. È richiesto inoltre di riportare, per ciascun gruppo di intervento, il numero di partecipanti che sono stati assegnati in modo casuale, quelli che hanno ricevuto il trattamento come assegnato, quelli che hanno completato il trattamento come stabilito e quelli che sono stati inclusi nell'analisi principale, con numeri e motivazioni delle esclusioni ad ogni passaggio.³² I ricercatori, durante la costruzione del diagramma di flusso, dovrebbero prestare attenzione e avvalersi di metodologi o statistici in caso di necessità. Un recente studio ha valutato la conformità con CONSORT, in particolare il livello di conformità con tutti gli elementi del diagramma di flusso.³³ Esso ha rilevato che elementi cruciali come il numero di soggetti persi a causa di logoramento o il numero di pazienti inclusi nelle analisi *intention-to-treat* se non chiaramente riportati, portano a risultati che potrebbero facilmente rivelarsi fuorvianti per i lettori.

Nel riportare qualsiasi tipo di studio, si dovrebbe chiarire ai lettori quali individui siano stati resi *blinding* e su cosa. L'uso di una terminologia come «singolo-», «doppio-» e «triplo-*blinding*» dovrebbe essere scoraggiato perché non spiega chiaramente le procedure di *blinding*.

Risultati principali - Uso dei metodi di stima della dimensione dell'effetto

Un risultato statisticamente significativo non fornisce informazioni sull'entità dell'effetto e quindi non significa necessariamente che l'effetto sia robusto.³⁴ Le attuali linee guida CONSORT suggeriscono che: «Per ogni esito (*outcome*), i risultati dello studio devono essere riportati come una media (o simile) dei risultati in ciascun gruppo [...] insieme alla differenza tra i gruppi, parametro noto come dimensione dell'effetto del trattamento». Mentre quasi tutti gli studi randomizzati pubblicati su riviste mediche umane hanno fornito stime puntuali con misure di incertezza (intervalli di confidenza al 95%), gli studi veterinari hanno principalmente fornito solo una misura di significatività statistica (valori di P).¹ L'eccessiva dipendenza dai valori di P nel riferire e interpretare i risultati di uno studio randomizzato o di altri studi di ricerca può rivelarsi una scelta inappropriata e fuorviante.^{35,36} In medicina veterinaria sarebbe auspicabile una collaborazione più assidua con statistici e un inserimento di stime puntuali e misure di incertezza. Inol-

tre, devono essere riportate stime non corrette e stime corrette per i fattori confondenti (specialmente negli studi osservazionali), specificando per quali confondenti sono state adeguate le stime e perché sono state incluse.⁹ In piccoli studi, come spesso accade in medicina veterinaria, potrebbe essere necessario fornire l'intero set di dati dei singoli risultati.

Studi di accuratezza diagnostica

Per studi di accuratezza diagnostica con esiti categorici binari (ad es. malattia presente / assente, test positivo / negativo), è fondamentale riportare la tabulazione incrociata dei risultati del test scelto, rispetto ai risultati del test standard di riferimento in una tabella 2x2. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo sono tutti dati critici da riportare per garantire l'accuratezza del test scelto. Per gli studi di accuratezza diagnostica con esiti numerici (ad es. nuova media di misurazione della pressione arteriosa nei furetti), devono essere segnalate la differenza media con IC al 95% e limiti di accordo (*limits of agreement*).³⁷

Altri risultati: sottogruppo e analisi di sensibilità

Analisi dei sottogruppi (ad es. stratificazione per una caratteristica dei partecipanti allo studio) e analisi di sensibilità (ad es. metodi per determinare la solidità di una valutazione, esaminando in che misura i risultati ottenuti siano stati influenzati dai cambiamenti nei metodi, modelli, valori di variabili non misurate o ipotese)³⁸ può essere cruciale nella determinazione della generalizzazione dei risultati. Tali analisi dovrebbero essere chiaramente riportate ed etichettate come tali in ogni studio. Dovrebbe essere indicato in modo trasparente se queste analisi siano state pianificate a priori o meno.

DISCUSSIONE

La discussione riporta i risultati dello studio nel contesto delle prove esistenti.^{6,8,9} Gli autori dovrebbero interpretare con cautela i risultati considerando gli esiti

L'eccessiva dipendenza dai valori di P nel riferire e interpretare i risultati di uno studio randomizzato o di altri studi di ricerca può essere inappropriata e fuorviante.

Riquadro 1 Esempi di errori nella stesura di un report di ricerca sperimentale. Modificato da Simer et al., 2012.³⁹

Non-report o rapporto ritardato

Studi non pubblicati a causa di risultati negativi o imprevisti

Segnalazione selettiva

Sono riportati solo alcuni risultati (in genere quelli che raggiungono una differenza significativa tra i trattamenti)

Sono riportate solo alcune analisi (analisi dei sottogruppi)

Rapporto incompleto

Mancanza di comunicazione dei metodi di ricerca che limitano la riproducibilità

Mancanza di comunicazione dei risultati standard: la ricerca non può essere integrata nella meta-analisi

Mancanza di segnalazione di effetti avversi o collaterali degli interventi o dei test diagnostici eseguiti

Rapporto fuorviante

Errata interpretazione volontaria o accidentale dei metodi di studio (ad es. presentazione di uno studio come randomizzato, mentre non lo è) e / o dei risultati dello studio (ad es. utilizzo di frasi per sottolineare l'aspetto positivo dei risultati negativi)

Modifiche non dichiarate dal protocollo di studio

delle prove, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati di studi simili e altre prove pertinenti. In breve, gli autori dovrebbero (1) sintetizzare i risultati considerando gli esiti dello studio, (2) discutere i limiti dello stesso, identificare le possibili fonti di distorsione (*bias*) (sia direzione che grandezza), riportare imprecisione e molteplicità delle analisi, e (3) discutere la generalizzazione (validità esterna) dei risultati, ovvero quanto i risultati ottenuti nello studio siano applicabili alle popolazioni cliniche.

CONCLUSIONI

Il presente articolo chiarisce alcuni aspetti per la stesura corretta di una ricerca scientifica. Oltre ai meri errori nella metodologia di scrittura di un articolo di ricerca, esistono una moltitudine di altri possibili tipi di carenze, le quali aumentano gli "sprechi della scienza" (o "research waste") (Riquadro 1). Essere consapevoli di tale problematica è il primo passo per il miglioramento.

PUNTI CHIAVE

- Riportare i risultati della ricerca primaria è un passo fondamentale nello sviluppo della conoscenza scientifica. Un report scritto in modo inadeguato può limitare la capacità dei lettori di individuare la potenzialità di errori (o “*risk of bias*”).
- La rete EQUATOR fornisce un database online delle attuali linee guida che sono state sviluppate e approvate come mezzo per aiutare i ricercatori a riportare la ricerca in modo trasparente ed accurato.
- Una volta posta la domanda di ricerca, la scelta del design appropriato per lo studio è il passo successivo e dovrebbe includere discussione con personale esperto in metodologia e statistica biomedica.
- La definizione di esito (*outcome*) primario è fondamentale, e questo deve essere esplicitamente riportato nell’articolo pubblicato e accompagnato da una stima della dimensione del campione in esame.
- Gli elementi di progettazione dello studio, inclusi i dettagli della randomizzazione, l’occultamento dell’allocazione (*allocation concealment*), cecità (*blinding*) dei partecipanti / detentori / proprietari sono interrogativi metodologici che devono essere sempre riportati.
- Il flusso dei partecipanti allo studio deve essere chiaro, in genere illustrato con un diagramma di flusso, compresa l’eventuale perdita di soggetti dello studio in ogni fase che può influire sulla validità della ricerca.

How to effectively report veterinary clinical research

Summary

Reporting the results of primary research is a key step in knowledge creation. Many well-conducted studies are rejected by journal editors, criticized by peers, or unsuitable for systematic reviewers because of their lack of adequate reporting. In this chapter, we will summarize the most important methodological items to report when writing an original research article.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Girolamo N, Reynders RM. Deficiencies of effectiveness of intervention studies in veterinary medicine: a cross-sectional survey of ten leading veterinary and medical journals. *PeerJ* 28;4:e1649, 2016.
2. Haynes RB. More Informative Titles. *ACP J Club* 121(1):A10, 1994.
3. Aronson J. When I use a word ... Declarative titles. *Quarterly Journal of Medicine* 103:207–209, 2010.
4. Wager E, Altman DG, Simera I, *et al.* Do declarative titles affect readers’ perceptions of research findings? A randomized trial. *Research Integrity and Peer Review* 1(11), 2016.
5. Di Girolamo N, Reynders RM. Health care articles with simple and declarative titles were more likely to be in the Altmetric Top 100. *Journal of Clinical Epidemiology* 85:32–36, 2016.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 63(8):e1–37, 2010.
7. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, *et al.* Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(6):1765–1779, 2016.
8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *British Medical Journal* 351:h5527, 2015.
9. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLOS Medicine*; 4(10):e297, 2007.
10. Hopewell S, Clarke M, Moher D, *et al.* CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 371:281–283, 2008.
11. Maranville E, Popken AK, Reynders MR, *et al.* Reporting quality of abstracts of veterinary randomized controlled trials. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, in press, accepted December 2019.
12. Shanahan D, de Sousa IL, Marshall D. Improving author adherence to reporting guidelines. (Poster). Conference on Open Access Scholarly Publishing Conference on Open Access Scholarly Publishing, Virginia, 2016.
13. Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *The New England Journal of Medicine* 367(16):1562–4, 2012.
14. Giuffrida MA. Defining the primary research question in veterinary clinical studies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249:547–551, 2016.
15. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, *et al.* The COMPare Trials Project. Available at: www.COMPare-trials.org access 2016.
16. Giuffrida MA. Type II error and statistical power in reports of small animal clinical trials. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244:1075–80, 2014.
17. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, *et al.* The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 «negative» trials. *The New England Journal of Medicine* 299:690–4, 1978.
18. Kim J, Bang H. Three common misuses of P values. *Dental Hypotheses*

- 7(3):73-80, 2016.
19. Goodman SN, Berlin J. The use of predicted confidence intervals when planning experiments and the misuse of power when interpreting results. *Annals of Internal Medicine* 121:200-206, 1994.
 20. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *British Medical Journal* 311:1145-8, 1995.
 21. Schulz KF. Randomised controlled trials. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 41:245-256, 1998.
 22. Greenland S. Randomisation, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1:421-429, 1990.
 23. Armitage P. The role of randomisation in clinical trials. *Statistics in Medicine* 1:345-352, 1982.
 24. Di Girolamo N, Giuffrida M, Winter A, *et al.* Reporting of randomization procedures in trials published in leading veterinary medical journals is suboptimal. *Veterinary Record* 181:195, 2017.
 25. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, *et al.* The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *British Medical Journal* 340:c723, 2010.
 26. Brown DC. Sources and handling of losses to follow-up in parallel-group randomized controlled clinical trials in dogs and cats: 63 trials (2000–2005). *American Journal of Veterinary Research* 68:694–698, 2007.
 27. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *British Medical Journal* 2:769-782, 1948.
 28. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, *et al.* Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 272(2):125-8, 1994.
 29. To MJ, Jones J, Emara M, *et al.* Are reports of randomized controlled trials improving over time? A systematic review of 284 articles published in high-impact general and specialized medical journals. *PLoS One* 8(12):e84779, 2013.
 30. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, *et al.* Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 273:408-12, 1995.
 31. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 359:696-700, 2002.
 32. Hopewell S, Hirst A, Collins GS, *et al.* Reporting of participant flow diagrams in published reports of randomized trials. *Trials* 12:253, 2011.
 33. Godwin OP, Dyson B, Lee PS, *et al.* Compliance to the CONSORT Statement on Participant Flow Diagrams in Infectious Disease Randomized Clinical Trials. *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems* 2:130, 2015.
 34. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, *et al.* A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490:187-91, 2012.
 35. Rothman KJ. A show of confidence. *The New England Journal of Medicine* 299:1362-1363, 1978.
 36. Sterne JA, Smith DG. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *British Medical Journal* 322:226-31, 2001.
 37. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307-10, 1986.
 38. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 15:291-303, 2006.
 39. Simera I, Kirtley S, Altman DG. Reporting clinical research: Guidance to encourage accurate and transparent research reporting. *Maturitas* 72:84-87, 2012.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>