A IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E SEU IMPACTO NA TOMADA DE DECISÃO CLÍNICA

Rokaia Ahmed **Elagami**[1], Claudia Lopez **Gallegos**[1], Caroline Mariano **Laux**[1], Tamara Kerber **Tedesco**[2], Daniela Prócida **Raggio**[1,3*]

[1]Departamento de Odontopediatria e Ortodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP, Brasil.
[2]Programa de Pós graduação em Odontologia, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, SP, Brasil.
[3]School of Dentistry, Cardiff University, Cardiff UK.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. Garantia da Qualidade dos Cuidados de Saúde. Melhora de Qualidade. Dentistas.

RESUMO

Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) são considerados o padrão ouro e o mais alto nível de evidência científica para estudos de intervenção, precedidos apenas pela síntese dos mesmos (revisões sistemáticas). Tanto os responsáveis pela tomada de decisões, quanto os desenvolvedores de diretrizes precisam usar tais estudos, bem como suas sínteses, para desenvolver diretrizes clínicas de alta qualidade para auxiliar os profissionais na tomada de decisões. Portanto, os ECRs precisam ser bem delineados para minimizar o risco de viés, a fim de construir evidências científicas confiáveis em relação aos benefícios e efeitos colaterais das intervenções clínicas, bem como para garantir a transparência na concepção da metodologia de estudo e na comunicação dos resultados. Ensaios clínicos mal delineados representam um risco para a prática clínica, assim como desperdício de tempo, esforço e recursos financeiros na ciência. Este comentário visa destacar e discutir questões relacionadas à qualidade dos ECRs e seu efeito na tomada de decisões clínicas, bem como enfatizar a conscientização sobre a necessidade de avaliar criteriosamente os ensaios clínicos que serão utilizados para embasar a prática clínica.

Keywords: Clinical Trials. Randomized Controlled Clinical Trials. Quality of Care. Quality improvement. Dentists.

ABSTRACT

Randomized clinical trials (RCTs) are considered the gold standard and the highest level of scientific evidence, preceded only by systematic reviews with or without meta-analysis. Both policy makers and guideline developers need to use such studies, as well as systematic reviews of RCTs, to develop high-quality clinical guidelines to assist dentists in making clinical decisions. Therefore, randomized controlled trials need to be well designed and have a reduced number of systematic errors to build reliable scientific evidence regarding the benefits and side effects of clinical interventions, as well as to ensure transparency in the design of study methodology and reporting of results, all of which will reduce potential biases. Poorly designed clinical trials pose a risk to clinical practice, as well as a waste of time and effort for dentists and even a waste of resources in science. This commentary aims to highlight and discuss problems related to the quality of randomized controlled clinical trials and their effect on dental surgeons' clinical decision making, as well as emphasizing the importance of choosing high quality clinical trials as a basis for their clinical practice.

Submetido: 14 de abril, 2022
Modificado: 21 de maio, 2022
Aceito: 26 de maio, 2022

***Autor para correspondência**:
Daniela Prócida Raggio
Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 - Butantã, São Paulo, SP. CEP: 05508-000
Número de telefone: +55 (11) 3091-7418
E-mail: danielar@usp.br

COMENTÁRIO

Nos últimos anos, profissionais da saúde têm sido motivados a tomar suas decisões clínicas baseadas em resultados de pesquisa válidos e atualizados com o objetivo de fornecer tratamento eficaz para o paciente, aumentando os benefícios e minimizando os riscos.[1] Na hierarquia da evidência, a melhor evidência científica pode ser encontrada em revisões sistemáticas e meta-análises, seguidas por ensaios clínicos randomizados (ECRs), sendo considerados o padrão-ouro para relatar intervenções terapêuticas comparativas nos campos da medicina e da odontologia.[2] Os ECRs cuidadosamente desenhados e relatados fornecerão as melhores evidências disponíveis a fim de garantir o melhor para os pacientes, tanto para os dentistas quanto para os formuladores de políticas e diretrizes para a prática clínica.[3]

ECRs mal desenhados e abordagens metodológicas inadequadas estão associados a potencial superestimação dos efeitos do tratamento ou intervenção.[4] Na Figura 1, os principais vieses, erros metodológicos e as maneiras de evitá-los estão ilustrados. Resumidamente, a metodologia pode se mostrar inadequada por vários motivos: aleatorização inadequada dos participantes, resultando em enviesamento da amostra; atribuição tendenciosa à grupos de comparação; relato seletivo de desfechos; abordagem inadequada de desistências, e perdas a serem acompanhadas.[5] O viés de publicação do estudo e o relato seletivo de desfecho representam grave problema ético que compromete a qualidade dos ECRs, além de desperdiçar recursos científicos e potencialmente prejudicar os pacientes.[6] A baixa qualidade dos ECR é capaz de afetar a validade das revisões sistemáticas publicadas e dar origem à diretrizes clínicas inadequadas, comprometendo a tomada de decisão do profissional. Portanto, é importante comprovar a validade interna dos ensaios randomizados primários antes de considerar suas conclusões.[7]

Neste contexto, várias iniciativas foram desenvolvidas nos últimos anos para melhorar a abrangência, qualidade e transparência da pesquisa com guias especificamente desenvolvidas para ajudar os pesquisadores a melhorar a

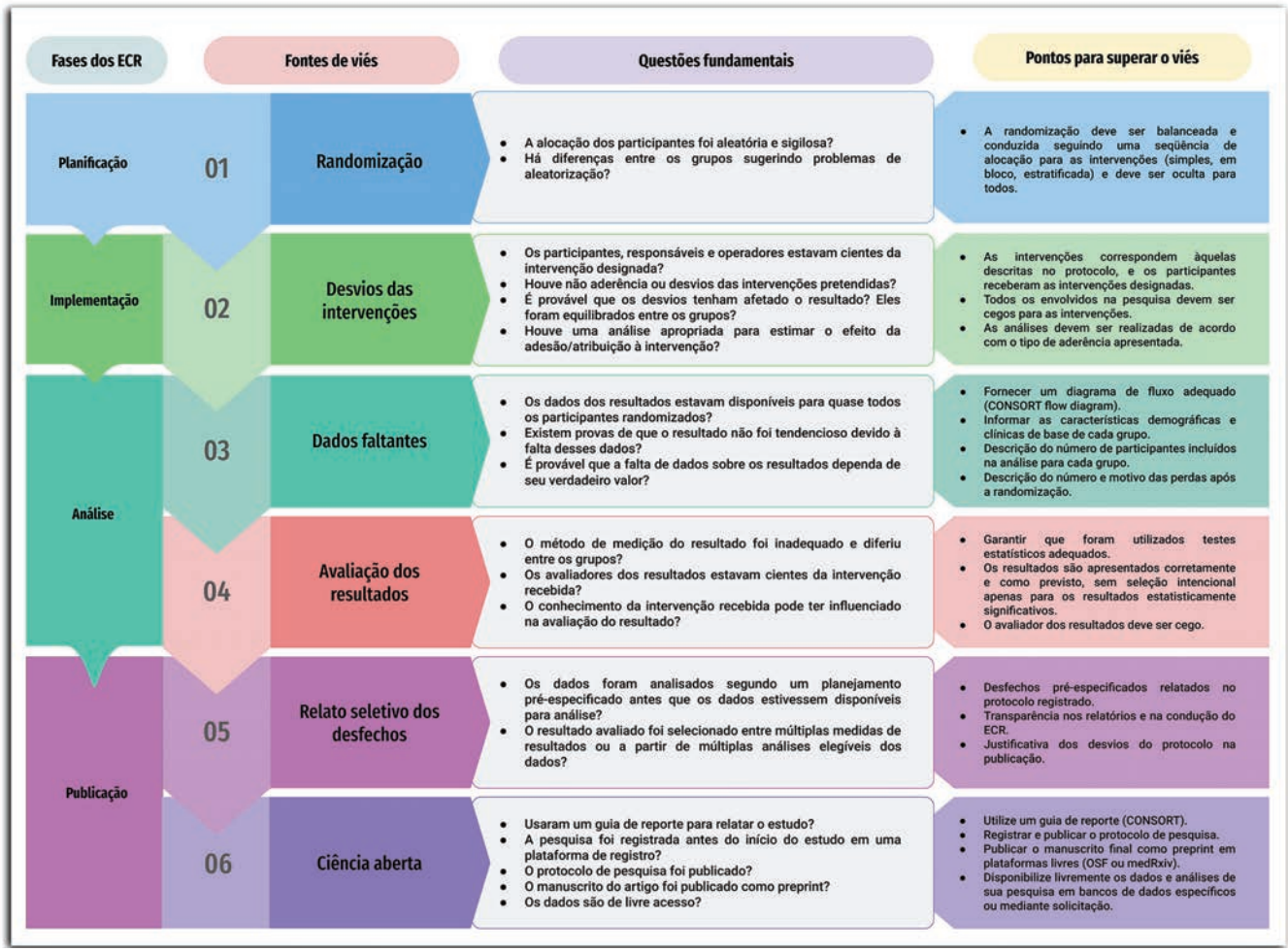


***Figura 1**: Ilustração criada pelos autores sobre os principais vieses e erros metodológicos, e como podem ser superados.*[20,25,26,27]

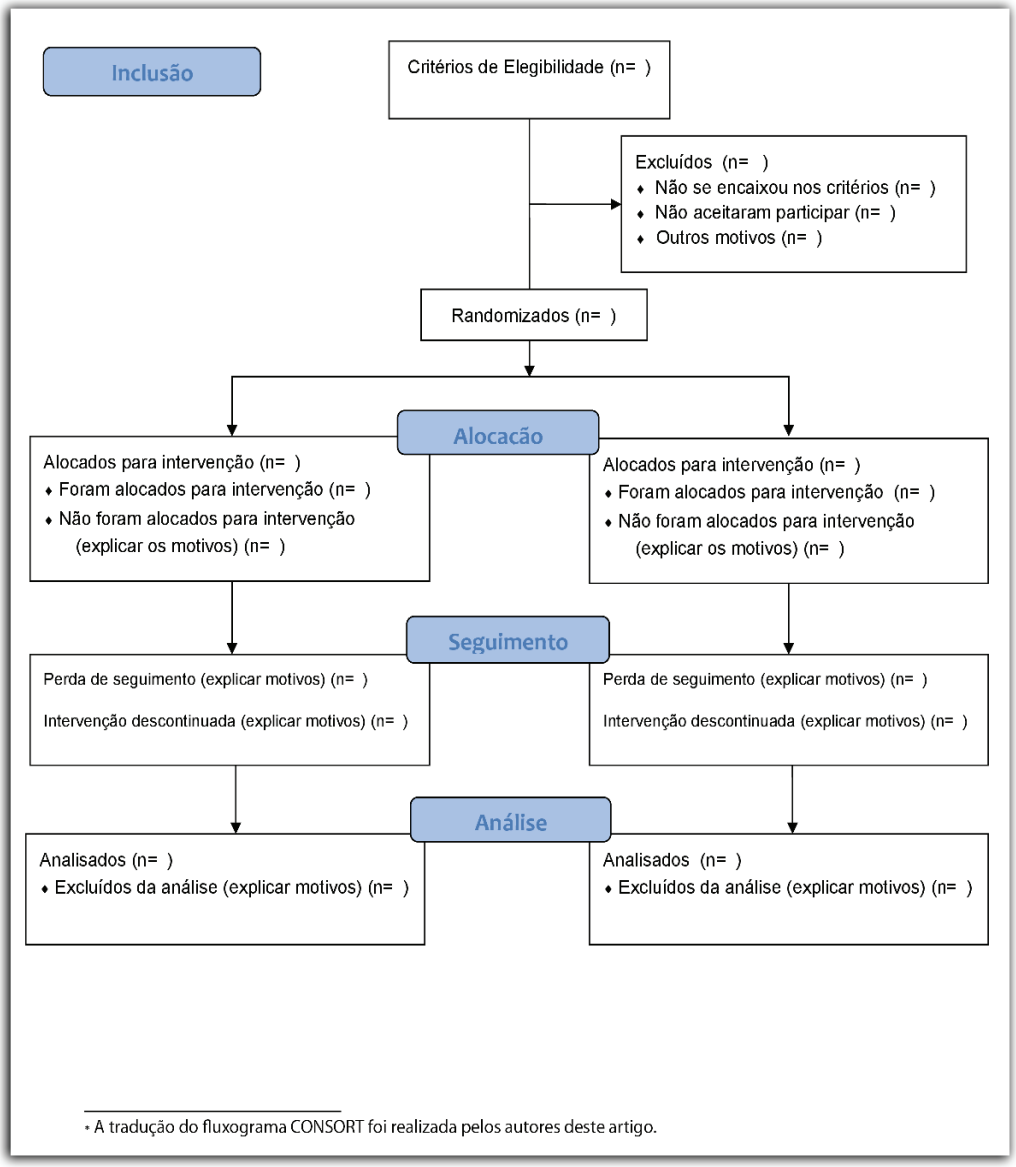


***Figura 2**: Modelo de fluxograma proposto pelo guia de relato CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).**

redação dos seus achados. Todas as partes interessadas, incluindo pesquisadores, editores de revistas, agências de financiamento, comitês de ética e governos são responsáveis por garantir que tais guias sejam incorporados aos relatórios de pesquisa.[8] Portanto, dois guias importantes foram desenvolvidos para melhorar o reporte dos protocolos de ECRs, aprimorando o relato das características do estudo, bem como a comunicação do projeto (protocolo) da pesquisa. O "*Standard Protocol Items": Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT)" – em tradução livre: Itens para protocolo padronizado: recomendações para estudos de intervenção - é uma diretriz recomendada para o desenho e relato de protocolos dos ensaios clínicos. O SPIRIT definiu um protocolo como "um documento que fornece detalhes suficientes para permitir a compreensão do contexto, justificativa, população estudada, intervenções, métodos, análises estatísticas, considerações éticas, planos de disseminação e gestão do estudo; reprodução dos principais detalhes dos métodos e condução do estudo; e avaliação do rigor científico e ético do estudo, desde a aprovação ética até a disseminação dos resultados''. A Declaração SPIRIT 2013 é baseada em um *checklist* de 33 itens e um diagrama considerado o conjunto básico de itens a serem incluídos nos protocolos.[9] É importante mencionar que o protocolo para ensaios clínicos é um instrumento para o relato prospectivo da metodologia da pesquisa planejada, análise e interpretação de dados, aspectos éticos e divulgação dos resultados.

O guia Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) foi publicado em 1996[10] como uma declaração,

sendo mais uma tentativa de implementar a transparência, e foi posteriormente revisada em 2001 e 2010. O CONSORT 2010 é composto por um checklist de 25 itens e um fluxograma a ser utilizado na redação de ensaios clínicos randomizados (ECRs). O *checklist* inclui itens relacionados ao título, introdução, pontos relativos à metodologia, desenho do estudo, tamanho da amostra, randomização, cegamento, entre outros. Na seção de resultados recomenda-se o uso do diagrama de fluxo dos participantes para definir o número de pacientes alocados a grupos específicos, detalhes das perdas em cada período de acompanhamento e número da amostra final analisada.[11,12] A Figura 2 ilustra um exemplo de fluxograma proposto pelo CONSORT.[11] O cumprimento dessas diretrizes durante a realização de um ECR é obrigatório, sendo assim, um estudo[13] demonstrou que revistas as quais exigem a aderência e o uso da declaração do CONSORT, reportaram uma melhor integralidade dos relatórios, em comparação com aquelas que não o fazem, em revistas da área de Medicina. Além disso, duas pesquisas foram realizadas para esclarecer se os revisores e editores de revistas odontológicas apoiam ou não o uso da declaração CONSORT, e a necessidade de intensificar seu uso em revistas odontológicas foi confirmada.[14,15]

Desde 2005, o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) publicou documento solicitando que os autores registrem o protocolo do estudo antes do recrutamento do primeiro participante para qualquer ensaio clínico, especificando o desenho do estudo, desfechos e cálculo amostral.[16] Essa iniciativa teve como objetivo alcançar transparência em pesquisas e no relato de estudos de medicina. Em 2007 o ICMJE continuou a expandir a prática de registrar protocolos para todos os registros da plataforma da OMS (Organização Mundial de Saúde) Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP) (https://trialsearch.who.int/Default.aspx) e endossou a definição de ensaio clínico pela OMS.[17] A importância de se registrar o protocolo de estudo antes do recrutamento do primeiro participante visa permitir que as partes interessadas possam comparar o registro do protocolo com o manuscrito, para que qualquer alteração que tenha sido feita sem declaração no manuscrito seja encontrada. É crucial que os autores declarem qualquer desvio do protocolo que tenha ocorrido no manuscrito final, explicando as razões para as mudanças realizadas.

Além disso, *SPIN* continua sendo uma ameaça a qualidade dos ECRs e é definido como "relato seletivo que pode distorcer a interpretação dos resultados e induzir os leitores ao erro". Pesquisadores podem, consciente ou inconscientemente, relatar estrategicamente que uma determinada intervenção é benéfica, independente de não haver diferença entre os grupos no desfecho principal, ou induzir o leitor a não olhar para os resultados não significativos.[18] Um estudo recente[19] reportou que o '*SPIN*' é notável tanto no resumo quanto no texto principal dos ECRs de Odontologia. Isso enfatiza a necessidade de se aumentar a conscientização de leitores, revisores e editores sobre a importância de assegurar que autores utilizem e sigam as diretrizes de relato, comparando o pré-registro com o manuscrito final e relatando os resultados sem sobrepujá-los. Na prática, isto minimizaria o impacto do *SPIN* e, portanto, a disseminação tendenciosa de resultados de pesquisas, aumentando a transparência e reporte dos ECRs.

Em artigo publicado com vistas à transparência dos ensaios clínicos, foram ainda introduzidos conceitos importantes, como registro do protocolo, publicação do protocolo completo, compartilhamento de dados, publicação em *preprint* (em acesso aberto, porém não avaliado pelos pares), publicação com acesso aberto e o uso correto de diretrizes de relato.[20] O compartilhamento de dados, que se constitui na prática de fornecer o conjunto de dados individuais de participantes (anonimizados) e plano de análise estatística, deve ficar disponível e acessível para os leitores ou pesquisadores que tenham intenção de fazer novas análises com os dados, otimizando o investimento para o ECR. Em 2016, o ICMJE publicou outro documento estimulando a prática da ciência aberta, através do compartilhamento de dados de ensaios clínicos, sob o pressuposto de uma obrigação ética, uma vez que os participantes se colocam em potencial risco.[21] A falta de informações claras a respeito dos métodos do estudo, ou ainda relativa à intervenção ou nos resultados, dificultam a reprodutibilidade dos estudos e a sua futura implementação na área da saúde. O acesso aberto à publicação, um outro conceito importante, diz respeito ao acesso à versão completa do artigo, por parte dos leitores, sem a necessidade de pagamento de taxas. O acesso aberto democratiza o acesso para que todos os leitores possam verificar os dados completos do ensaio clínico e não apenas a conclusão do resumo disponível. Quando apenas o resumo de um ensaio clínico é a parte acessível do manuscrito, clínicos e dentistas podem basear sua tomada de decisão a partir do resumo. Além disso, como metade das publicações científicas requerem que uma taxa[22] seja paga para o completo acesso ao manuscrito, isto gera uma séria consequência para pacientes, visto que os resumos não apresentam reflexão imparcial dos resultados do estudo, impossibilitando que o leitor possa ter todas as informações na íntegra[23] e possa fazer seu julgamento.

Os profissionais clínicos são encorajados a verificar a qualidade dos ECRs e a aumentar a conscientização para

avaliá-los criticamente antes de tomar decisões clínicas. Recomendamos o uso da ferramenta de avaliação crítica "CASP *Randomised Controlled Trials Checklist*" ao ler qualquer ECR para avaliar sistematicamente a confiabilidade, os resultados e potencial de implementação dentro do seu contexto.[24]

A aderência às melhores práticas de pesquisa, como registro prévio do ECR e utilização de guias de relato são mandatórias. Por fim, a transparência na condução de ECRs e a posterior implementação da evidência na prática clínica se baseia na colaboração conjunta de leitores, pesquisadores, editores e revisores de revistas científicas. Passa ainda pela educação da sociedade (ou leigos) para pressionar o sistema, assegurando o acesso à informação de qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Chiappelli F, Cajulis OS. The logic model for evidence-based clinical decision making in dental practice. J Evid Based Dent Pract. 2009 Dec;9(4):206-10. doi: 10.1016/j.jebdp.2009.03.005.
2. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. Evid Based Med. 2016 Aug;21(4):125-7. doi: 10.1136/ebmed-2016-110401. Epub 2016 Jun 23.
3. Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazin A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. J Clin Epidemiol. 2012 Jun;65(6):602-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.10.016. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22424985; PMCID: PMC3637913.
4. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2001 Jul 7;323(7303):42-6. doi: 10.1136/bmj.323.7303.42. PMID: 11440947; PMCID: PMC1120670.
5. Huwiler-Müntener K, Jüni P, Junker C, Egger M. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality. JAMA. 2002 Jun 5;287(21):2801-4. doi: 10.1001/jama.287.21.2801.
6. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C, Ghersi D, Ioannidis JP, Simes J, Williamson PR. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. PLoS One. 2008 Aug 28;3(8):e3081. doi: 10.1371/journal.pone.0003081.
7. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet. 1998 Aug 22;352(9128):609-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X.
8. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. BMC Med. 2010 Apr 26;8:24. doi: 10.1186/1741-7015-8-24.
9. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, G¸tzsche PC, Krleþa-Jeriã K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med. 2013 Feb 5;158(3):200-7. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.
10. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA. 1996 Aug 28;276(8):637-9. doi: 10.1001/jama.276.8.637.
11. Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Ann Intern Med. 2001 Apr 17;134(8):657-62. doi: 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00011. PMID: 11304106.
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010 Aug;63(8):e1-37. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.004.
13. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, Dias S, Schulz KF, Plint AC, Moher D. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11(11):MR000030. doi: 10.1002/14651858.MR000030.pub2.
14. Hua F, Walsh T, Glenny AM, Worthington H. Surveys on Reporting Guideline Usage in Dental Journals. J Dent Res. 2016 Oct;95(11):1207-13. doi: 10.1177/0022034516657803.
15. Sarkis-Onofre R, Cenci MS, Moher D, Pereira-Cenci T. Research Reporting Guidelines in Dentistry: A Survey of Editors. Braz Dent J. 2017 Jan-Feb;28(1):3-8. doi: 10.1590/0103-6440201601426.
16. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):911-2. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17034-7.
17. Laine C, De Angelis C, Delamothe T, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hébert PC, Horton R, Kotzin S, Marusic A, Sahni P, Schroeder TV, Sox HC, Van der Weyden MB, Verheugt FW. Clinical trial registration: looking back and moving ahead. Ann Intern Med. 2007 Aug 21;147(4):275-7. doi: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00166.
18. Fletcher RH, Black B. "Spin" in scientific writing: scientific mischief and legal jeopardy. Med Law. 2007 Sep;26(3):511-25.
19. Eleftheriadi I, Ioannou T, Pandis N. Extent and prevalence of spin in randomized controlled trials in dentistry. J Dent. 2020 Sep;100:103433. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103433.
20. Cenci MS, Franco MC, Raggio DP, Moher D, Pereira-Cenci T. Transparency in clinical trials: Adding value to paediatric dental research. Int J Paediatr Dent. 2020 Dec;31 Suppl 1:4-13. doi: 10.1111/ipd.12769.
21. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, Hong ST, Haileamlak A, Gollogly L, Godlee F, Frizelle FA, Florenzano F, Drazen JM, Bauchner H, Baethge C, Backus J. Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. PLoS Med. 2017 Jun 5;14(6):e1002315. doi: 10.1371/journal.pmed.1002315.

22. Kurata K, Morioka T, Yokoi K, Matsubayashi M. Remarkable growth of open access in the biomedical field: analysis of PubMed articles from 2006 to 2010. PLoS One. 2013 May 1;8(5):e60925. doi: 10.1371/journal.pone.0060925.
23. Boutron I, Altman DG, Hopewell S, Vera-Badillo F, Tannock I, Ravaud P. Impact of spin in the abstracts of articles reporting results of randomized controlled trials in the field of cancer: the SPIIN randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4120-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7503.
24. CASP recommends using the Harvard style, i.e. Critical Appraisal Skills Programme (2020). CASP (insert name of checklist i.e. Randomised Controlled Trial) Checklist. [online] Available at: insert URL. Accessed: insert date accessed.
25. Sterne JAC, Savoviæ J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
26. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, Coriat AM, Foeger N, Dirnagl U. The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. PLoS Biol. 2020 Jul 16;18(7):e3000737. doi: 10.1371/journal.pbio.3000737.
27. Higgins JPT, Savoviæ J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.