

Avaliação Crítica de um Ensaio Clínico Aleatorizado (Parte I): Da Selecção dos Participantes à Atribuição Aleatória da Intervenção

Critical Evaluation of a Randomized Clinical Trial (Part I): From the Selection of Participants to the Random Assignment of the Intervention

Bernardo Sousa-Pinto^{1,2}, Luís Filipe Azevedo^{1*,2,3}

Autores

¹ MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

² CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto, Portugal.

³ Centro Nacional de Observação em Dor, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Palavras-chave

Investigação Biomédica; Medicina Baseada em Evidências; Tomada de Decisões

Keywords

Biomedical Research; Decision Making; Evidence-Based Medicine

INTRODUÇÃO

Esta constitui a segunda publicação de uma série da Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia dedicada à discussão de aspectos metodológicos e operacionais da investigação clínica. Tendo sido já abordado o conceito de tomada de decisão baseada na evidência,¹ este artigo tem por objectivo iniciar uma discussão relativa à avaliação crítica de uma tipologia de estudos fundamental a esse processo de decisão - os ensaios clínicos aleatorizados (ECA). Neste primeiro artigo, abordaremos os conceitos fundamentais que definem um ECA, bem como os processos de selecção dos participantes e atribuição aleatória da intervenção. Numa publicação subsequente, serão discutidas questões relacionadas com o seguimento dos participantes e a análise de resultados.

Em termos muito gerais, o conceito subjacente aos ECA é simples - existem dois ou mais grupos de participantes, cada um recebendo uma intervenção distinta atribuída pela equipa de investigação; verifica-se a particularidade, contudo, de essa atribuição ser definida por um processo aleatório, de tal modo que cada participante tenha uma probabilidade igual e independente de receber qualquer uma das intervenções em estudo.² Na verdade, são estes os

dois principais aspectos - existência de controlo directo das intervenções em estudo e atribuição aleatória das mesmas pelos participantes - que caracterizam os ECA (e que definem a sua tipologia experimental), diferenciando-os dos estudos observacionais. A importância dos dois aspectos elencados prende-se com o facto de estes serem cruciais para minorar o risco de um grande conjunto de vieses, de tal modo que em termos genéricos os ECA são considerados uma melhor fonte de evidência que outros tipos de estudos, constituindo o paradigma na resposta a questões de causalidade em investigação clínica.² Não obstante, tal não isenta os ECA de erros nem constitui um garante automático da sua qualidade. Pelo contrário, dada a importância dos ECA na tomada de decisão clínica, um escrutínio cauteloso e crítico da qualidade metodológica dos mesmos revela-se fundamental.

Existem várias ferramentas para auxiliar à avaliação metodológica dos ECA - por exemplo, a *Cochrane Risk of Bias Tool* procura avaliar o risco de vieses de selecção e informação dos ECA (através de sete domínios distintos), sendo frequentemente usada aquando da execução de estudos de revisão sistemática.³ Numa perspectiva mais completa, a *checklist* das *guidelines* CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) engloba 25 itens que deverão não só ser tidos em conta aquando da redacção de uma publicação relativa a um ECA, como também constituir a base de uma análise crítica destes estudos.⁴ Por esse motivo, ao longo deste artigo, procederemos a uma discussão da avaliação crítica dos ECA tendo por base os diferentes itens da secção de Métodos das *guidelines* CONSORT. Como motivação, a abordagem

*Autor Correspondente:

Luís Filipe Azevedo

Morada: MEDCIDS – Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Rua Dr. Plácido da Costa, 4200-450, Porto, Portugal.

E-mail: lazevedo@med.up.pt

conceptual será acompanhada pela análise de um ECA da área da Anestesiologia (Weinberg L *et al* *A randomised controlled trial of peri-operative lidocaine infusions for open radical prostatectomy*. *Anaesthesia*. 2016;71:405-410) - neste estudo, os autores procuram avaliar o efeito (entre outros, no tempo de internamento e consumo de analgésicos) da administração peri-operatória de lidocaína 2% em homens submetidos a prostatectomia retro-púbica.⁵

SELECÇÃO DOS PARTICIPANTES: APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para avaliação crítica de um ECA, revela-se fundamental atentar nas características dos participantes e modo como foram seleccionados. Destes aspectos, dependerá a capacidade de generalização dos resultados do ECA (validade externa), assim como a sua aplicabilidade na prática clínica.

Nesse sentido, importa ter uma visão crítica dos critérios de inclusão e de exclusão adoptados pelos investigadores. Os critérios de inclusão são estabelecidos com o objectivo de definir a população-alvo e a população acessível - os critérios de inclusão clínicos e demográficos definem a população-alvo (universo para o qual se deseja generalizar os resultados do estudo), enquanto os critérios de inclusão geográficos, temporais e administrativos definem a população acessível do estudo (porção da população-alvo acessível aos investigadores, e da qual poderá ser seleccionada a amostra em estudo).⁶ A importância de avaliar criticamente a população-alvo poderá ser relativamente evidente - os resultados de um ECA dificilmente são generalizáveis para pacientes clinicamente e demograficamente muito diferentes dos participantes do estudo. Não obstante, atentar na população acessível revela-se também bastante importante - por exemplo, os resultados de um ECA conduzido em hospitais altamente diferenciados podem não ser aplicáveis a contextos menos complexos (e.g., dadas diferenças nos meios de diagnóstico, da gravidade clínica dos participantes...).

Por sua vez, os critérios de exclusão não consistem simplesmente no oposto dos critérios de inclusão. Os critérios de exclusão são aplicados com o objectivo de aumentar a viabilidade do estudo, excluindo participantes que cumprem os critérios de inclusão mas cuja participação no estudo poderá não se revelar adequada. Em termos genéricos, a instituição de critérios de exclusão é aceitável por motivos éticos (e.g., grávidas/crianças ou quando existe contra-indicação a alguma das intervenções em estudo), quando existe baixa probabilidade de o tratamento experimental se revelar eficaz ou de o participante aderir ou completar a intervenção, ou quando se verificam outros problemas práticos que dificultem a obtenção de informação de qualidade (e.g., alcoolismo ou demência).⁶ De qualquer forma, os critérios de exclusão devem ser aplicados da forma mais

parcimoniosa possível para evitar comprometer a validade do estudo; ou seja, a aplicação de demasiados critérios de exclusão poderá levar a que os participantes de um dado ECA se tornem demasiado diferentes da maioria dos pacientes encontrados na prática clínica, dificultando a generalização dos resultados do estudo.

No estudo de Weinberg *et al.*,⁵ os critérios de inclusão que definem a população-alvo incluem a indicação para prostatectomia radical retro-púbica, idade >18 anos, e ASA <4. Verificam-se critérios de inclusão adicionais para a definição da população acessível, nomeadamente o atendimento nos hospitais Austin e Box Hill, no estado de Victoria, Austrália (não estão indicados, contudo, os critérios temporais aplicados). Os critérios de exclusão encontram-se listados no segundo parágrafo dos Métodos.

ATRIBUIÇÃO ALEATÓRIA DA INTERVENÇÃO: RECRUTAMENTO E ALOCAÇÃO DOS PARTICIPANTES PELOS DIFERENTES GRUPOS

Um dos principais problemas dos estudos observacionais prende-se com o facto de os grupos em comparação poderem ser substancialmente diferentes não só relativamente à variável em comparação, mas também face a um conjunto de outras variáveis que com esta podem estar associadas. Utilizando um exemplo clássico, ao comparar indivíduos que consomem *versus* os que não consomem café quanto ao risco de cancro do pulmão, pode verificar-se uma associação entre consumo de café e desenvolvimento de cancro resultante da maior percentagem de fumadores no grupo que consome café. Por oposição, nos ECA, o risco de este fenómeno (confundimento) se verificar é minorado pelo facto de se aplicar a atribuição aleatória da intervenção pelos participantes. O facto de ser “a sorte” a ditar o grupo ao qual cada participante será alocado tem por objectivo tornar os diferentes grupos comparáveis - embora não rigorosamente iguais! - no que diz respeito a todas as variáveis excepto a intervenção recebida. Isto diminui o efeito de variáveis de confusão que, por estarem simultaneamente associadas à causa e efeito analisados, perturbam a capacidade de avaliar validamente a relação pretendida. A aleatorização num ECA, ao contrário do que acontece nos estudos observacionais, garante-nos formalmente a possibilidade de interpretar o efeito observado da intervenção como sendo um efeito causal e não uma mera associação entre a intervenção e o resultado clínico avaliado.

A existência de uma atribuição aleatória da intervenção (por vezes chamada de “randomização” ou “aleatorização”) constitui uma condição *sine qua non* para um dado estudo ser considerado um ECA. Este conceito implica que cada participante deverá ter uma probabilidade igual

e independente da dos restantes participantes de receber qualquer uma das intervenções em estudo.² Estudos nos quais ocorra controlo directo da intervenção sem que se verifique atribuição aleatória da mesma não são considerados ECA, mas antes estudos quasi-experimentais. Nesta categoria, encontram-se incluídos os estudos em que a atribuição da intervenção tem por base uma dada característica dos participantes, tal como o facto de o dia de aniversário ou o número do processo ser par ou ímpar (métodos pseudo-aleatórios).⁷

A aleatorização simples consiste no modo mais elementar de proceder a atribuição aleatória da intervenção. Contudo, ocasionalmente, é necessário recorrer a outros métodos - por exemplo, se for objectivo comparar os resultados do estudo de acordo com uma determinada característica dos participantes, será pertinente proceder a uma aleatorização estratificada (e.g., caso se deseje comparar os resultados do ECA entre homens e mulheres, deverá aplicar-se uma aleatorização estratificada, executando-se um processo de atribuição aleatória da intervenção apenas para os homens, e um outro processo em separado apenas para as mulheres).⁸ Por outro lado, quando o número de participantes é reduzido, poderá ser necessário proceder a uma aleatorização por blocos permutados - a atribuição aleatória da intervenção vai sendo feita ao longo de blocos de participantes (cada um com um pequeno número de indivíduos), assegurando que em cada bloco um número igual de participantes é alocado a cada uma das intervenções em estudo (mas com sequências aleatórias diferentes nos vários blocos) - tal possibilita diminuir eventuais desequilíbrios no número final de participantes em cada grupo.⁸

Na apreciação da atribuição aleatória da intervenção, importa atentar no seu modo de execução, o qual deverá estar descrito no ECA. De modo a procurar garantir que a aleatorização não é desrespeitada (o que redundaria em vieses de selecção), é fundamental que a sequência de alocação seja gerada de modo independente, permanecendo oculta da equipa da investigação e dos participantes durante todo o período de alocação. Ou seja, a alocação das intervenções deverá ser executada de tal forma que não seja possível prever ou manipular a intervenção a atribuir a cada um dos participantes recrutados. Esta ocultação da sequência de alocação ("*allocation concealment*") é frequentemente garantida informaticamente com recurso ao uso de entidades independentes e externas à equipa envolvida no recrutamento dos participantes.^{7,8} Alternativamente, utilizam-se embalagens ou envelopes selados opacos e sequencialmente numerados. De qualquer forma, não basta reportar se ocorreu ocultação da sequência de alocação, sendo fundamental referir os métodos utilizados e as entidades responsáveis por este processo.

Embora seja objectivo da atribuição aleatória da intervenção

tornar os grupos comparáveis, é possível que "por acção do acaso" os grupos formados acabem por diferir significativamente na distribuição de algumas variáveis (incluindo algumas que possam influenciar de forma decisiva os resultados do estudo). O facto de tal se verificar não significa que a atribuição aleatória da intervenção foi mal feita, mas poderá implicar que sejam feitos ajustamentos estatísticos em virtude dessas diferenças encontradas. Para avaliar se a atribuição aleatória da intervenção resultou na constituição de grupos comparáveis, deverá atentar-se na distribuição e comparação dos grupos relativamente a um conjunto de variáveis basais (tipicamente expressa numa tabela - a Tabela 1).

No estudo de Weinberg *et al*⁵ é possível depreender - pela leitura do terceiro parágrafo dos métodos - que ocorreu uma aleatorização simples. A sequência de alocação foi gerada informaticamente por um estatístico independente, permanecendo oculta da equipa de investigação até à fase de análise dos dados. A ocultação da sequência de alocação foi garantida através de envelopes opacos sequencialmente numerados, previamente preparados por farmacêuticos. De acordo com a Tabela 1, relativamente às principais variáveis, o processo de atribuição aleatória da intervenção gerou dois grupos comparáveis (o cálculo dos intervalos de confiança permite constatar que não se verificam diferenças significativas na distribuição das variáveis listadas).

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DEFINIÇÃO DA INTERVENÇÃO E COMPARADOR

Num ECA, as intervenções deverão ser descritas com detalhe tal que possibilitem a sua replicação. Nesse sentido, os diferentes aspectos subjacentes às diferentes intervenções devem ser analisados no que respeita à sua adequação.

Adicionalmente, importa compreender a adequação do comparador escolhido.⁹ De facto, como forma de procurar controlar o efeito placebo e para possibilitar a ocultação (*vide infra*), o grupo de controlo não se limita a não receber a intervenção a ser testada; ao invés, os participantes do grupo de controlo recebem um determinado comparador. Quando estão a ser testadas intervenções farmacológicas, é frequente pensar no comparador unicamente como sinónimo de placebo - todavia, tal concepção nem sempre se revela correcta. Na existência de uma alternativa terapêutica *standard*, a intervenção em estudo não deve ser unicamente comparada com placebo, não só porque frequentemente não se revelaria ético privar os participantes da terapia existente, mas também porque é clinicamente mais relevante saber como é que a terapia experimental se comporta face à alternativa *standard* ou outro comparador activo do que *versus* placebo.⁹

No estudo de Weinberg *et al*,⁵ verifica-se uma descrição detalhada da intervenção nos terceiro e quinto parágrafos

da secção dos Métodos. De facto, os autores não se limitam simplesmente a referir que a intervenção em teste consistiu em lidocaína 2%, mas descrevem todos os procedimentos subjacentes à sua administração. A intervenção foi unicamente comparada com placebo - uma solução salina -, algo que neste caso se revela justificável e eticamente aceitável face à questão de investigação em causa (rotineiramente não é aplicada uma substância alternativa à lidocaína).

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Ao longo desta publicação iniciamos uma discussão relativa à avaliação crítica dos ECAs, com enfoque em dois aspectos fundamentais - a selecção dos participantes e a atribuição aleatória da intervenção (este último processo é de tal maneira importante que constitui um critério do qual depende a própria definição deste tipo de estudos). Não obstante, não é suficiente ter em conta estes dois processos no decurso de uma avaliação crítica de um ECA. De facto, é crucial também atentar em outros aspectos directamente relacionados com a possibilidade de ocorrência de vieses ou incorrectas interpretações dos resultados - estes aspectos dizem fundamentalmente respeito ao seguimento dos participantes e análise dos resultados, sendo alvo de discussão numa publicação subsequente desta série.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Submissão: 30 de agosto, 2018 | Aceitação: 02 de setembro, 2018
Received: 30th of August, 2018 | Accepted: 2nd of September, 2018

REFERÊNCIAS

1. Azevedo LF. A investigação clínica e a decisão baseada na evidência. *Rev Soc Port Anesthesiol.* 2018;27:18-20.
2. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2005;90:837-40.
3. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726-32. doi: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.
5. Weinberg L, Rachbuch C, Ting S, Howard W, Yeomans M, Gordon I, et al. A randomised controlled trial of peri-operative lidocaine infusions for open radical prostatectomy. *Anaesthesia.* 2016;71:405-10. doi: 10.1111/anae.13368.
6. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
7. Bondemark L, Ruf S. Randomized controlled trial: the gold standard or an unobtainable fallacy? *Eur J Orthod.* 2015;37:457-61. doi: 10.1093/ejo/cjv046.
8. Kim J, Shin W. How to do random allocation (randomization). *Clin Orthop Surg.* 2014;6:103-9. doi: 10.4055/cios.2014.6.1.103.
9. Mann H, Djulbegovic B. Choosing a control intervention for a randomized clinical trial. *BMC Med Res Methodol.* 2003; 3:7. doi: 10.1186/1471-2288-3-7