


## Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos

## Randomized clinical trial: gold standard of experimental designs - importance, advantages, disadvantages and prejudice

Neha Sharma<sup>1</sup> 

Adarsh Kumar Srivastav<sup>2</sup> 

Asir John Samuel<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Maharishi Markandeshwar Institute of Physiotherapy and Rehabilitation, Maharishi Markandeshwar (Deemed to be University). Mullana-Ambala, Haryana, India. neha\_sharma@mmumullana.org

<sup>2</sup>Maharishi Markandeshwar Institute of Physiotherapy and Rehabilitation, Maharishi Markandeshwar (Deemed to be University). Mullana-Ambala, Haryana, India. adarsh.srivastav@mmumullana.org

<sup>3</sup>Autor para correspondência. Maharishi Markandeshwar Institute of Physiotherapy and Rehabilitation, Maharishi Markandeshwar (Deemed to be University). Mullana-Ambala, Haryana, India. asirjohnsamuel@mmumullana.org

**RESUMO | JUSTIFICATIVA:** Ensaios clínicos randomizados (ECR) são o padrão ouro para desenho experimental de estudo ou ensaio clínico. Apenas por meio de uma investigação do tipo ECR é possível avaliar e demonstrar a relação de causa-e-efeito entre um conjunto de variáveis independentes e dependentes. O ECR adicionou vantagens em relação aos outros modelos experimentais, principalmente devido à presença de um grupo controle. Existem várias críticas à validade interna das pesquisas em saúde, incluindo preconceitos e desvantagens que são apontadas para seu descrédito. **OBJETIVO:** O objetivo do presente estudo é informar características, vantagens, desvantagens e desvios deste método científico. **MATERIAL E MÉTODOS:** Análise crítica de método científico com base em revisão narrativa da literatura. Foi consultada a base de dados Medline por meio dos portais PubMed e Scopus, sem data de início e até julho de 2020, para extração das informações relativas aos ECR. Apenas artigos de língua inglesa foram incluídos, usando as palavras-chave “estudo randomizado controlado”, “ensaio clínico randomizado”, “projeto experimental” e “estudo experimental”, intercaladas pelos operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”. Anais de conferências e resumos não foram considerados para a análise dos dados. **RESULTADOS:** Dos ECR selecionados, foram extraídas características, vantagens, desvantagens, importância e vantagens dos controles em pesquisa, o princípio de equilíbrio, ensaios clínicos randomizados na população pediátrica, ECR na população geriátrica, ameaças à validade interna e medidas para minimização de vieses e preconceitos em ECR. **CONCLUSÃO:** Tópicos relevantes dos ECR foram explicados nesta revisão que devem guiar pesquisadores clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Viés. Grupo controle. Ensaio clínico randomizado. Desenhos de estudo.

**ABSTRACT | BACKGROUND:** Randomized controlled trial (RCT) is the gold standard of experimental design or clinical trial design. Only by RCT in research, the cause-and-effect relationship between a set of independent and dependent variables could be demonstrated. RCT has added advantages over other experimental designs due to the presence of the control group. The importance of control in health research trials and its advantages to be elaborated. Though various threats to internal validity in health research trials could be minimized by RCT, various biases in RCT and disadvantages add to its discredit. **OBJECTIVE:** The aim of the present narrative review is to brief the characteristics, advantages, disadvantages, and various biases in RCT. **METHODS:** This review does not follow the PRISMA statement, as it was a narrative review. Two databases, namely, Medline through PubMed and Scopus, were searched from inception to July 2020 for the information pertaining to RCTs and included in this narrative review. Only English language articles were searched with the keywords, “Randomized controlled trial,” “Randomized clinical trial,” “experimental design,” and “experimental study.” These keywords are linked together by the Boolean words, “AND,” “OR” and “NOT.” Conference proceedings and only abstracts were not considered for the review. **RESULTS:** RCTs were explained under characteristics, advantages, disadvantages, importance, and advantages of controls in research, the principle of equipoise, RCTs in the pediatric population, RCTs in the geriatric population, threats to internal validity and steps to minimize them and various biases in RCTs. **CONCLUSION:** The narrative presentation of RCTs under various important topics have been explained in this review.

**KEYWORDS:** Bias. Control groups. Randomized clinical trial. Research designs.

## Introdução

Em investigação, a relação causa-e-efeito entre um conjunto de variáveis independentes e dependentes são demonstradas por modelos experimentais<sup>1,2</sup>. Projetos experimentais são divididos em vários tipos com base nas características do projeto. A principal diferença entre eles é o grau de controle experimental. Os participantes do estudo ou os pacientes são divididos aleatoriamente em, pelo menos, dois grupos de comparação, para ser considerado como verdadeiro desenho experimental clínico. O padrão ouro do verdadeiro desenho experimental é um ensaio clínico randomizado (ECR).

### Grupo teste controlado e aleatório

Um ECR é basicamente definido como um experimento projetado para avaliar a eficácia de um ou mais tratamentos. O ECR também se presta a avaliar a segurança de abordagens terapêuticas para garantir todas as condições necessárias para prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento. Assim, as provas dos ensaios são usadas como base para credibilidade de segurança e eficácia das abordagens em saúde. A incorporação do método ECR ocorreu em 1948, através de um estudo sobre os efeitos da estreptomicina na tuberculose pulmonar<sup>3</sup>. O estudo observacional e o estudo intervencionista são dois tipos básicos de estudos analíticos. O ECR é a ferramenta mais poderosa usada em pesquisa médica para avaliar a eficácia de uma intervenção. Ela desempenha um papel crucial no estabelecimento de bases de evidências para tomada de decisões no tratamento clínico. O ECR é o projeto de pesquisa considerado como padrão ouro para experimentos verdadeiros<sup>4</sup>. O ECR inclui três componentes básicos: a randomização, o mascaramento e o sigilo de alocação.

A randomização é definida pela distribuição dos pacientes no grupo teste ou no grupo controle, por quaisquer métodos de aleatorização. A randomização cria o meio ideal para estabelecer que a eficácia da intervenção é consequência das variáveis dependentes e não pelo acaso ou co-variáveis. Para estabelecer quaisquer tratamentos, precisamos investigar

os efeitos do tratamento por meio de ensaios entre diferentes sujeitos<sup>5</sup>. Qualquer desenho de pesquisa sem randomização e existência de grupo controle não é considerado ensaio clínico randomizado.

O componente essencial do estudo experimental é o uso de controles<sup>6</sup>. Os controles são definidos como o grupo que teve ausência de tratamento, tratamento com diferentes dosagens ou tratamento com uma programação diferente. O grupo controle pode ser escolhido por qualquer método de randomização, para que ambos os grupos sejam idênticos em relação a todas as variáveis, exceto quanto ao tratamento em estudo<sup>7</sup>. ECR são eficazes quanto ao valor do novo tratamento, eliminando a possibilidade de controvérsias ou suposições. Existem várias vantagens para a randomização. A primeira envolve a tentativa de eliminação do viés de seleção do grupo atribuído para receber o tratamento. A segunda vantagem é que os grupos de tratamento e controle são equilibrados quanto às co-variáveis, o que permite realmente comparar os resultados de ambos em relação ao desfecho principal. A terceira vantagem é que a randomização garante a validade do teste de significância estatística que é utilizado para comparar os tratamentos. Outra grande vantagem da randomização é que ela leva a grupos balanceados ou comparáveis<sup>8</sup>. A randomização é o único meio de controlar as diferenças desconhecidas e não medidas entre os grupos de comparação. Em uma distribuição de grupos com randomização, o resultado do tratamento de cada paciente tem apenas uma chance de ocorrer<sup>9</sup>.

O ECR é o melhor desenho de estudo para permitir que os pesquisadores possam coletar informações precisas para responder a uma hipótese lógica de pesquisa clínica. O ECR pode fornecer evidências fortes para uma questão de pesquisa específica para determinar se a intervenção clínica funciona ou não. Os ECR são prospectivos e experimentais, o que significa que a variável dependente e as variáveis independentes são coletadas sob condições controladas<sup>10</sup>. A utilidade dos testes depende da extensão em que uma relação causal pode ser inferida e geralmente é estabelecida em diferentes fases de testes.

Estudos de fase 1 servem para documentar a segurança da intervenção em humanos saudáveis, enquanto que estudos de fase 2 avaliam a eficácia da intervenção

em um pequeno grupo de pacientes para determinar os riscos e efeitos colaterais de curto prazo. Estudos de fase 3 são os ensaios clínicos randomizados propriamente ditos. ECR visam avaliar a eficácia e comparar a um tratamento padrão ouro estabelecido ou a um grupo que recebeu um placebo no lugar da intervenção verdadeira. Já ensaios de fase 4 envolvem estudos pós-comercialização da intervenção para avaliação do efeito em longo prazo. Portanto, os ECR são uma maneira poderosa de examinar as relações de causa e efeito em processos de intervenção<sup>11</sup>.

## Vantagens dos ECR

Os ECR apresentam diversas vantagens. A primeira é que permite ao pesquisador avaliar os resultados do estudo por meio da análise de uma única variável. A análise de cada variável de desfecho pode representar os efeitos dos tratamentos por meio da análise comparativa de testes e medidas pré-intervenção e pós-intervenção. Os ECR incluem apenas desenhos de estudos prospectivos, visto que incluem os dados apenas após a decisão do estudo. Ela ajuda a avaliar o efeito do tratamento em todos os participantes.

Antes da randomização controla-se todos os fatores em ambos os participantes dos grupos por meio do pareamento de variáveis preditoras. Se apenas o tratamento for o fator de diferença entre os grupos, podemos facilmente analisar o efeito do tratamento. Com os dados prospectivos, o significado do tratamento pode ser avaliado pelas diferenças observadas nas respostas entre o grupo intervenção e o controle que no baseline eram semelhantes.

Deste modo, o ECR usa seu próprio modelo hipotético-dedutivo. De acordo com isso, toda questão de pesquisa é formulada por hipóteses<sup>12</sup>. As hipóteses sempre procuram ser falseadas pelo investigador, quando os resultados do estudo ainda não são conhecidos e, por este motivo, são consideradas alternativas em relação a uma hipótese neutra. Se compara o valor explicativo para a hipótese testando a intervenção. Esse procedimento impede a polarização do resultado por diferentes métodos, tais como o cegamento ou mascaramento do paciente, do avaliador e reduz a interferência de variáveis confundidoras.

A principal vantagem de ECR é que, em fases posteriores, vários resultados semelhantes podem ser analisados por meio de uma meta-análise, combinando as provas de tratamento com os dados do baseline. O ECR fornece uma resposta direta da relação de causa-efeito com polarização mínima e mínimos fatores de confusão. Estudos observacionais também podem ser feitos para testar a hipótese e avaliar os resultados, porém com desvantagens. Ensaios diferentes são projetados para analisar o resultado do tratamento, mas eles diferem dos ensaios clínicos randomizados em termos de não randomização, alocação, mascaramento e geralmente adotam configurações de cuidados usuais<sup>13</sup>.

## Desvantagens dos ECR<sup>2</sup>

Embora os ECR tenham várias vantagens, não é exceção o fato de ter desvantagens<sup>2</sup>. Em primeiro lugar, a generalização dos resultados do estudo para uma população mais ampla pode não ser possível devido à inclusão de uma população homogênea. Em segundo lugar, devido à situação de laboratório controlado em que a intervenção ocorreu, a replicação deles em tempo e situações do mundo real. Terceiro, o custo envolvido na realização de um ECR é muito mais alto quando comparado a outros desenhos de estudo por causa de suas complexidades e documentações. Quarto, na maioria das situações, a realização de um ECR pode não ser praticamente viável e possível em caso de doenças raras ou em condições de maior gravidade (por exemplo, COVID 19), que impedem os pacientes de serem alocados em grupos controlados<sup>2</sup>.

## Vantagens de controle em estudos na área da saúde pesquisa

As vantagens do grupo controle em ECR incluem a capacidade de aumentar a confiança no estudo. Ao selecionar o grupo controle pelo processo de randomização, é possível melhorar o cegamento. Grupos controle mal projetados podem levar à interpretação incorreta dos resultados ou declarações enganosas. A decisão dos participantes dos grupos controle decorreu da chance de randomização<sup>14</sup>. O grupo controle pode receber nenhuma intervenção, o tratamento padrão ou um placebo.

Os controles ajudam a comparar a segurança e eficácia da intervenção entre o grupo de tratamento e o grupo de controle. No grupo de controle, os vieses de seleção são igualmente distribuídos entre os grupos. A seleção de controles em um ECR depende do tipo de pesquisa e do efeito terapêutico da intervenção que pode ser examinado ou mensurado.

Várias opções de grupo de controle podem ser implementadas no ECR. Em condição de comparação tratamento, o paciente é aleatoriamente designado para receber o novo tratamento e é comparado com aqueles pacientes designados para receber nenhum tratamento<sup>15</sup>. Pacientes aleatorizados para receber um novo tratamento são comparados com aqueles randomizados para uma lista de espera para receber o novo tratamento. Pacientes aleatorizados para receber um novo tratamento são comparados com aqueles randomizados para receber um tratamento como usual ou o placebo. Uma comparação direta entre dois ou mais tratamentos é feita para avaliar a melhor prática ou o melhor padrão de atendimento.

A determinação paramétrica ou da dose geralmente feita no início do desenvolvimento de um novo tratamento para determinar a dose ou formato ideal do tratamento. Diferentes formas de intervenção, variando em fatores como número, duração ou duração do tratamento, compreendem as condições para as quais os pacientes são atribuídos aleatoriamente. Na análise de componentes nesta abordagem, os pacientes randomizados para receber a intervenção eficaz completa são comparados àqueles randomizados para receber uma variante dessa intervenção menos uma ou mais partes dela.

## O grupo controle

A escolha do grupo controle depende da dúvida e do conhecimento sobre a intervenção utilizada no estudo. A relação entre o tratamento aplicado para o grupo controle que não participa do estudo irá definir claramente as diferenças entre os grupos. Tipos de pacientes, tipos de mensurações e métodos de análise dos dados para comparação devem ser correctamente correlacionados entre os grupos. Os doentes do grupo controle antes da distribuição aleatória entre os grupos se receberem quaisquer tratamentos podem enviesar o estudo. Discrepâncias entre pré-randomização e pós-randomização entre os grupos

pode revelar estes vieses, por este motivo é comum reavaliá-los antes da intervenção novamente. Em qualquer situação em que o tratamento no grupo controle não é facilmente realizado, a relação dose-resposta pode ser determinada pelo melhor de dois níveis de tratamento.

Para o grupo controle, a demografia e o tratamento devem ser comparáveis aos dos pacientes do grupo intervenção. A utilidade do grupo de controle pode ser confirmada em três estágios do estudo: na fase de concepção, durante o estudo e após sua conclusão. Na fase de intervenção, o tratamento ofertado ao grupo controle com cuidados usuais é uma opção viável para muitas condições. Durante o desenvolvimento do estudo, mortalidade de participantes e outras ocorrências inesperadas devem ser monitoradas para a segurança da informação, bem como relatos de eventos adversos. Detecção de mudanças importantes durante o tratamento e após a randomização pode indicar que o grupo controle não está recebendo os cuidados usuais. Não manter o paciente em um grupo de controle de acordo com o interesse do pesquisador, pode gerar falsos resultados positivos no estudo<sup>6</sup>. Por esse motivo, é indicado o registro do projeto do ECR antes da coleta. Caso o protocolo seja alterado, o procedimento deve ser devidamente justificado.

## Características de ECR

ECR são o padrão-ouro da verdadeira concepção experimental<sup>2,16</sup>. Eles fornecem orientação na interpretação e estimativa de dados de uma pesquisa clínica, fornecem evidências constitutivas de intervenções médicas e também são úteis na avaliação da eficácia da investigação clínica<sup>17</sup>. ECR fornecem dados de alta qualidade, relações casuais em detalhe e formam a base do tratamento baseado em evidências científicas. O modelo prospectivo do ECR ajuda na investigação da relação causa-efeito, com baixo risco de factores de confusão e de polarização, indicando questões de pesquisa logicamente relevantes e apropriadas<sup>17</sup>. Os ECR são menos propensos a vieses em comparação com estudos observacionais<sup>18</sup>. Os ECR têm a vantagem de reduzir o viés ao alocar cada indivíduo em grupos aleatórios. Portanto, a probabilidade de receber tratamento é decidida apenas pelo acaso. Portanto, a randomização é a melhor forma de reduzir confusão e viés em estudos experimentais<sup>18</sup>.

## Princípio de Equiparação

ECR são projetados com o motivo para determinar a qualidade e eficácia da nova intervenção e fornecer o padrão adequado de atendimento<sup>17</sup>. O princípio do equiparação afirma que a condução de estudos experimentais deve ser livre de quaisquer preferências de intervenção. Por isso, antes das designações aleatórias dos participantes nos grupos, deve haver incerteza suficiente para o melhor regime de intervenção relacionado à doença específica de interesse. Portanto, o princípio da equiparação deve ser seguido antes e durante o estudo experimental<sup>17</sup>.

## ECR na população pediátrica

Alta evidência científica é menos encontrada na população pediátrica comparada com a população adulta<sup>19</sup>. Os ECR são mal conduzidos em crianças, o que leva a riscos de distorção dos efeitos do tratamento. ECR na população pediátrica têm má qualidade porque a metodologia inclui geração de seqüência aleatória e ocultação da alocação<sup>19</sup>. Medidas de sensibilização são imprecisas, aplicação de orientação sobre relatórios existentes e registro de ensaios prospectivamente são necessários para melhorar os resultados dos resultados na população pediátrica. Devido à falta de ECR na população pediátrica, o padrão de atendimento é limitado. Então, a alta qualidade dos ECR devem ser realizadas em populações pediátricas em cada abordagem específica<sup>19</sup>.

## ECR na população geriátrica

A população geriátrica constitui a maioria dos pacientes estudada em ECR<sup>20</sup>. O funcionamento físico, social e psicológico são diferentes em idosos em comparação com os grupos etários pediátricos e de adultos. Assim, maior número de ECR devem ser conduzidos nessa população de modo específico e com medidas de resultados precisos<sup>20</sup>. ECR, incluindo a população geriátrica, são muito raros. O número total de estudos especificamente concebidos para a idosos abrangem um total de 7% dos ECR. Portanto, devem haver diretrizes de tratamento adequadas para a realização de ECR na população geriátrica<sup>20</sup>.

## Ameaças à validade interna e medidas para minimizá-los

Diferenças entre os grupos intervenção e controle são observadas e são referidos como a validade interna de um estudo<sup>17</sup>. Isso significa quão precisos ou confiáveis são os resultados do estudo<sup>17</sup>. A validade interna compromete a relação existente entre as variáveis dependentes e independentes. Existem muitas ameaças à validade interna<sup>21</sup>. Entre essas, podemos citar a história natural da doença, a evolução, a regressão estatística, a seleção de participantes, a mortalidade experimental, o teste de intervenção, os instrumentos, contaminação do projeto, rivalidade compensatória e desmoralização ressentida<sup>22-24</sup>. A história natural da doença pode ser uma ameaça para a diferença no pré e no pós-teste, em vez que o desenho envolve dois diferentes grupos com respostas. Durante o experimento, se alguns eventos inesperados ocorrem e, se esses eventos afetam a variável dependente ou não, pode-se atribuir erroneamente a diferença ao tratamento<sup>23</sup>. A História é uma ameaça para os dois grupos porque há uma comparação entre eles<sup>23</sup>. Evolução é uma outra ameaça à validade interna e ocorre principalmente pelas diferenças nas respostas ao tratamento dentro de cada grupo. Refere-se à maturação das alterações na variável dependente, devido ao processo normal em função do tempo<sup>23</sup>. A regressão estatística também ameaça a validade interna uma vez que é inversamente proporcional à confiabilidade do teste específico<sup>23</sup>. A seleção dos participantes também pode ser uma ameaça à validade interna. Ela afeta porque a randomização pode estar acontecendo apenas em alguns aspectos e não em todos. Se os sujeitos não foram selecionados por amostragem e distribuições aleatórias, ninguém teve a mesma chance de receber tratamento, e, portanto, ambos os grupos não são equivalentes. Para evitar a ameaça da alocação, as atribuições aleatórias devem estar presentes também no sigilo desta. A mortalidade experimental é outra ameaça que pode ocorrer quando participantes estão envolvidos em diferentes projetos. Em ECR uma nova intervenção ou exercício adicionado pode enviesar os resultados. O enfrentamento de alguma dificuldade durante a intervenção pode ainda levar participantes a interromper a intervenção, o que é denominado de mortalidade experimental<sup>23</sup>. O instrumento é uma das principais ameaças que ocorre durante a mensuração dos resultados das variáveis dependentes. Pode ser evitado cegando os avaliadores e participantes do resultado, especialmente quando é examinador-dependente<sup>23</sup>.



A contaminação de um projeto é outra ameaça principal, ocorre principalmente em projetos que envolve dois grupos que tomam ciência do tratamento ativo ou não. Com isso, os participantes do grupo controle passam a conhecer o grupo experimental, e passam a comparar o tratamento que estão recebendo<sup>23</sup>. Quando os participantes de um grupo recebem bens ou serviços, e se torna conhecido pelos participantes do outro grupo, isso afeta os resultados do tratamento. O nível de motivação dos participantes refere-se à rivalidade compensatória<sup>23</sup>. Outra grande ameaça, que comumente ocorre em projetos de dois grupos, é a desmoralização ressentida<sup>23</sup>. Neste, se os participantes sabem que estão recebendo uma intervenção de menor qualidade e menos benéfica em comparação com o outro grupo<sup>25</sup>.

As recomendações mais comuns que tratam de ameaças à validade interna são a escolha do tamanho da amostra (cálculo do poder e tamanho da amostra), alocação randomizada (métodos diferentes de randomização), vinculação (análise de mensuração), relação dose-resposta (teste acima ou abaixo da dose terapêutica), e seleção de grupos de controle apropriados. A validade interna deveria ser reduzida através da implementação das orientações do CONSORT<sup>26</sup>. Ao realizar a randomização, sigilo de alocação, geração de sequência, mascaramento, análise por intenção de tratar, registro do protocolo análise de dados e comparação dos dados na linha de base da intervenção de ambos os grupos; os riscos de ameaças para a validade interna pode ser reduzida<sup>27</sup>.

### **Viés de análise de dados em ECR**

O viés na pesquisa pode ocorrer quando o erro é introduzido na amostragem ou seleção de participantes por meio de testes ou um resultado é mais encorajado durante qualquer fase do estudo, incluindo o desenho do estudo particular, durante a coleta de dados e no processamento da análise de dados<sup>21</sup>. Alguns dos possíveis motivos que causam viés nos ensaios clínicos são o conhecimento insuficiente da pesquisa durante o planejamento e condução de estudos experimentais, vieses relacionados ao financiamento<sup>28</sup>, falta de recursos e de incentivos adequados também afetam a qualidade da pesquisa e levam ao preconceito<sup>24</sup>.

### **Métodos de redução do viés de análise de dados em ECR**

O enviesamento da análise de dados pode ocorrer se o pesquisador der preferência às conclusões dos resultados do estudo em favor de suas hipóteses de pesquisa, quando os resultados vão contra a hipótese<sup>23</sup>. O viés pode ser introduzido de várias maneiras diferentes durante a análise de dados, como manipulando ou fabricando dados<sup>23</sup>. Realizar análise de subgrupo que não está favorecendo a hipótese principal ou planejar para encontrar a diferença estatística significativa no estudo. Para a interpretação dos dados, exatos e apropriados testes estatísticos devem ser utilizados, caso contrário, pode levar a um viés na interpretação dos dados<sup>27</sup>. A análise dos dados também pode ocorrer por causa de erros metodológicos, manipulação indevida de dados faltosos e baixa qualidade da análise. Para evitar a inclusão seletiva dos participantes na análise, o conjunto de dados da análise deve ser predefinido, antes da realização da pesquisa. A análise 'intenção de tratar' e 'por protocolo' reduz esse tipo de viés<sup>27</sup>. Existem quatro principais tipos vieses na análise de dados<sup>28</sup>. Eles são viés de confirmação, viés de interpretação, de predição e de informação<sup>28</sup>. O viés de Confirmação ocorre quando as tentativas do pesquisador para provar a hipótese da sua própria investigação é suportada pela evidência disponível<sup>28</sup>. Para reduzir a predisposição para a confirmação, o investigador deve reexaminar e reconsiderar a resposta por avaliador cego<sup>28</sup>. Para o risco de viés de Interpretação o protocolo de coleta e treinamento da equipe responsável é fundamental, para evitar diferenças nas perguntas e procedimentos. Para reduzi-lo, o pesquisador deve compreender a questão de pesquisa e considerar os dados de todas as maneiras lógicas e, então, tirar uma conclusão a partir delas<sup>28</sup>. Com relação ao viés de publicação ocorre quando os participantes são erroneamente diferenciados entre os grupos em um estudo devido a erros técnicos utilizados para a diferenciação dos participantes com base em sua casta, religião, etnia, raça, cor da pele e sexo. Para limitar esse viés, o pesquisador deve ter a ajuda do investigador secundário para coletar e analisar os dados para fazer diferenciações sutis, que não podem ser feitas por máquinas<sup>28</sup>.

O viés de informação é aumento da busca de diferentes palavras-chave relacionadas a mesma condição ou doença, incorretas<sup>28</sup>. Também se refere ao viés que está ocorrendo por causa dos erros de mensuração. É um viés observacional também conhecido<sup>29</sup>. O analista dos dados não deve ser tendencioso ao analisar os dados o que pode ser prevenido também pelo seu cegamento. Eles devem aceitar e considerar todos os seus pontos de vista, antes de chegar a uma conclusão<sup>29</sup>. As estratégias de análise de dados pretendidas devem ser previamente escolhidas e especificadas no protocolo<sup>28</sup>. A escolha de um teste estatístico apropriado deve ser justificada.

Dados ausentes por causa de perdas de seguimento levam a viés em ECR, devido às mensurações não observadas. Formas adequadas de lidar com os dados ausentes devem ser especificadas no protocolo do estudo. As diretrizes disponíveis sobre o manuseio dos dados ausentes devem ser seguidas<sup>28</sup>. A randomização também desempenha um papel importante na análise de dados. A randomização ajuda a que os desenhos de pesquisa sejam válidos, pois inclui a alocação do tratamento, que é mais viável em comparação com o estudo não randomizado. Existem algumas outras maneiras que ajudam a reduzir o viés da análise de dados. A codificação de dados evita má interpretações<sup>30</sup>. Deve-se seguir a triangulação<sup>28</sup> que significa a verificação dos dados em fontes confiáveis ou na literatura. A revisão por pares deve ser considerada antes de se chegar a uma conclusão<sup>28</sup>. A revisão por pares ajuda a identificar as lacunas da pesquisa e pode fornecer a afirmação dos dados<sup>28</sup>.

Mesmo que a princípio os ECR tenham alta qualidade, com maior hierarquia no nível de evidência que os estudos observacionais, que inclui estudos transversais, caso-controles, coortes e relatos de caso, as desvantagens de executar ECR devem ser consideradas.

## Conclusão

Existem várias vantagens para a aplicação de ECR em relação a outros desenhos de estudo experimentais, se as observações das tendências mencionadas são levadas em conta, o ECR pode ser considerado como “padrão-ouro” de desenhos de estudo experimentais.

## Agradecimentos

Esta breve revisão é submetida como uma tarefa do primeiro e do segundo autores como parte do programa de bolsa de pesquisa da Universidade para o terceiro autor.

## Contribuições do autores

Sharma N e Srivastav A foram responsáveis pela curadoria de dados, redação do primeiro rascunho e desenho dos métodos. Samuel AJ foi responsável pela concepção do estudo, desenho dos métodos, redação do primeiro rascunho, revisão crítica e supervisão do projeto.

## Conflitos de interesse

Nenhum interesse financeiro, jurídico ou político conflitante com terceiros (governo, comercial, fundação privada, etc.) foi envolvido para qualquer aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a doações, conselho de monitoramento de dados, desenho do estudo, preparação do manuscrito, estatística análise, etc.).

## Referências

1. Portney LG. Experimental Designs. In: Foundations of clinical research: Application to evidence-based practice. 4.ed. Philadelphia, USA: FA Davis Company; 2020.
2. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. Chest. 2020;158(1):S79-87. doi: [10.1016/j.chest.2020.03.013](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.013)
3. Weitzman D, Cayley FEW, Wingfield AL. Streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Br J Tuberc Dis Chest. 1950;44(4):98-104. doi: [10.1016/S0366-0869\(50\)80004-7](https://doi.org/10.1016/S0366-0869(50)80004-7)
4. Nallamotheu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial. The role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. Circulation. 2008;118(12):1294-303. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703579](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703579)
5. Nichol AD, Bailey M, Cooper DJ, POLAR; EPO Investigators. Challenging issues in randomised controlled trials. Injury. 2010;41(Suppl 1):20-3. doi: [10.1016/j.injury.2010.03.033](https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.03.033)
6. Au DH, Castro M, Krishnan JA. Selection of controls in clinical trials: Introduction and conference summary. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(7):567-9. doi: [10.1513/pats.200707-099JK](https://doi.org/10.1513/pats.200707-099JK)
7. Lin JG, Chen CH, Huang YC, Chen YH. How to design the control group in randomized controlled trials of acupuncture? Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012. doi: [10.1155/2012/875284](https://doi.org/10.1155/2012/875284)

8. Estellat C, Torgerson DJ, Ravaud P. How to perform a critical analysis of a randomised controlled trial. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(2):291-303. doi: [10.1016/j.berh.2009.03.003](https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.03.003)
9. Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: Myths and beliefs. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):487-97. doi: [10.1016/s0895-4356\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00041-4)
10. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: Review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ*. 1998;317(7167):1185-90. doi: [10.1136/bmj.317.7167.1185](https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1185)
11. Robey RR. A five-phase model for clinical-outcome research. *J Commun Disord*. 2004;37(5):401-11. doi: [10.1016/j.jcomdis.2004.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2004.04.003)
12. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: A clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(2):129-38. doi: [10.1016/j.pupt.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.01.005)
13. Pai S, Shivappa CB, Surendra A. Anti-obesity and Anti-hyperlipidemic activity of Processed Honey - A Randomised, Open labeled, Controlled Clinical Study. *J Res Tradit Med*. 2018;4(2):40-48. doi: [10.5455/jrtm.2018/816](https://doi.org/10.5455/jrtm.2018/816)
14. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *JAMA*. 1998;279(7):545-9. doi: [10.1001/jama.279.7.545](https://doi.org/10.1001/jama.279.7.545)
15. Birch S. A review and analysis of placebo treatments, placebo effects, and placebo controls in trials of medical procedures when sham is not inert. *J Altern Complement Med*. 2006;12(3):303-10. doi: [10.1089/acm.2006.12.303](https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.303)
16. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: application to practice*. 3.ed. Estados Unidos; 2015.
17. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K. Randomized controlled trials – a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1341-9. doi: [10.2147/NDT.S101938](https://doi.org/10.2147/NDT.S101938)
18. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(4):380-7. doi: [10.1111/aogs.13309](https://doi.org/10.1111/aogs.13309)
19. Gates A, Hartling L, Vandermeer B, Caldwell P, Contopoulos-ioannidis DG, Curtis S et al. The Conduct and Reporting of Child Health Research: An Analysis of Randomized Controlled Trials Published in 2012 and Evaluation of Change over 5 Years. *J Pediatr*. 2017;193:237-244.e37. doi: [10.1016/j.jpeds.2017.09.014](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.014)
20. Broekhuizen K, Pothof A, Craen AJM, Mooijaart SP. Characteristics of Randomized Controlled Trials Designed for Elderly: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126709. doi: [10.1371/journal.pone.0126709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126709)
21. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg*. 2011;126(2):619-25. doi: [10.1097/PRS.0b013e3181de24bc](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181de24bc)
22. Kumar CS, Yale SS. Identifying and Eliminating Bias in Interventional Research Studies – A Quality Indicator. *Int J Contemp Med Res*. 2016;3(6):1644-8.
23. Milosrdnice S. Lessons in biostatistics Bias in research. *Biochem Medica*. 2013;23(1):12-5. doi: [10.11613/BM.2013.003](https://doi.org/10.11613/BM.2013.003)
24. Kahan BC, Rehal S, Cro S. Risk of selection bias in randomised trials. *Trials*. 2015;16(405):1-7. doi: [10.1186/s13063-015-0920-x](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0920-x)
25. Ananth CV, Lavery JA. Biases in secondary analyses of randomised trials : recognition , correction , and implications. *Int J Obs Gynaecol*. 2016;1056-9. doi: [10.1111/1471-0528.13732](https://doi.org/10.1111/1471-0528.13732)
26. Turlik M. Evaluating the Internal Validity of a Randomized Controlled Trial. *Foot Ankle Online J*. 2009;2(3):1-5. doi: [10.3827/faoj.2009.0203.0005](https://doi.org/10.3827/faoj.2009.0203.0005)
27. Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating Bias in Randomized Controlled Trials: importance of Allocation Concealment and Masking. *Fam Med*. 2007;39(2):132-7.
28. Sverdlov O, Rosenberger WF. Randomization in clinical trials: can we eliminate bias? *Clin investiagtion*. 2013;3(1):37-47. doi: [10.4155/CLI.12.130](https://doi.org/10.4155/CLI.12.130)
29. Kahan BC, Cro S, Doré CJ, Bratton DJ, Rehal S, Maskell NA et al. Reducing bias in open-label trials where blinded outcome assessment is not feasible: strategies from two randomised trials. *Trials*. 2014;15:456. doi: [10.1186/1745-6215-15-456](https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-456)
30. Zhang X, Wu Y, Ren P, Liu X, Kang D. The relationship between external and internal validity of randomized controlled trials: A sample of hypertension trials from China. *Contemp Clin Trials Commun*. 2015;1:32-8. doi: [10.1016/j.conctc.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.conctc.2015.10.004)