

Avaliação Crítica de Ensaio Clínicos

Critical Evaluation of Clinical Trials

Cláudio M. PANNUTI¹, Ecinele F. ROSA², Mariana R. GUGLIEMETTI³, Raphael T. B. MOREIRA³

1-Professor Assistente Doutor da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia - USP

2-Pós-graduanda (Mestrado) da Disciplina de Periodontia - USP

3-Cirurgiã(o)-Dentista Periodontista, estagiário(a) da Disciplina de Periodontia da Faculdade de Odontologia - USP

RESUMO

A maioria dos cirurgiões-dentistas que não estão envolvidos com ensino e pesquisa não está acostumada a ler e interpretar artigos científicos, não se sentindo assim qualificados para avaliar criticamente esta literatura. Ensaio clínico aleatório (ECA) é o tipo de estudo que fornece o mais alto nível de evidência científica em relação à eficácia e segurança de intervenções. Quando executado de forma correta, possibilita a produção de resulta-

dos com menor possibilidade de vieses. São vários os critérios adotados para classificar os diversos tipos de ECAs, e os clínicos devem conhecer as normas que norteiam a condução deste tipo de estudo, para que possam avaliá-lo criticamente. Esta revisão tem como objetivo fornecer algumas informações sobre aspectos metodológicos de ECAs, que podem auxiliar na interpretação deste tipo de estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Odontologia baseada em evidências, pesquisa, ensaio clínico.

INTRODUÇÃO

Odontologia baseada em evidências (OBE) pode ser definida como “o uso consciente, explícito e prudente da melhor evidência atual para tomar decisões clínicas sobre o bem-estar do paciente”¹. Este tipo de prática integra experiência clínica, uso da melhor evidência disponível e valores do paciente². Isso significa que, para aplicar a OBE, o clínico deve saber buscar e interpretar literatura científica relacionada à questão formulada.

No entanto, a leitura crítica de artigos científicos não é uma tarefa fácil. A maioria dos cirurgiões-dentistas que não estão envolvidos com ensino e pesquisa não está acostumada a ler e interpretar a literatura. Estudos na área da saúde mostram uma relação inversa entre conhecimento atualizado e tempo de graduação³. Muitos clínicos relatam que não se sentem qualificados para ler e avaliar criticamente a literatura científica⁴.

Quando a questão clínica está relacionada à eficácia e segurança de uma determinada intervenção, ensaios clínicos aleatórios (ECAs) são o tipo de estudo que fornecem o mais alto nível de evidência científica^{5,6}.

No entanto, para ler criticamente um artigo relatando um ensaio clínico aleatório, o cirurgião-dentista deve conhecer as normas que norteiam a condução deste tipo de estudo. A declaração CONSORT foi publicada em 1996, e atualizada em 2001 e 2010 com o objetivo de padronizar e normatizar os ensaios clínicos aleatórios⁷. Este artigo tem como objetivo fornecer aos clínicos algumas informações sobre aspectos metodológicos de ECAs, abordados na declaração CONSORT, que podem auxiliar na interpretação deste tipo de estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

O conteúdo de um artigo que relata um ECA geralmente inclui as seguintes seções:

Introdução

Material e método

Resultados

Discussão

Conclusão

Introdução

A introdução de um artigo que relata um ECA deve começar mostrando ao leitor, de forma breve e clara, o contexto científico e a justificativa que levou os autores a conduzirem o estudo⁷. As normas de Boas Práticas Clínicas apresentadas no documento *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*⁸ afirmam que pesquisas clínicas devem estar baseadas em um conhecimento aprofundado da literatura científica. Não é ético expor sujeitos de pesquisa a intervenções que não estão fundamentadas em literatura científica. Ou seja, se não existe alguma fonte de evidência sobre os possíveis benefícios e riscos da intervenção, não há justificativa para conduzir o estudo.

O leitor deve ficar atento ao tipo de bibliografia que dá base ao arrazoado científico: ela deve ser atual e fornecer um certo nível de evidência (por exemplo, opiniões pessoais não suportadas pela literatura devem ser evitadas). No caso de ECAs, os autores devem ainda relatar na introdução evidências sobre possíveis benefícios ou riscos da intervenção a ser testada.

De maneira geral, esta seção do artigo deve mostrar a linha de raciocínio dos autores, evoluindo do geral para o específico, e terminando com o objetivo do ECA, que reflete a questão do estudo.

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento experimental

Em um ensaio clínico, sujeitos da pesquisa são distribuídos aleatoriamente em dois ou mais grupos experimentais. Um grupo é exposto à intervenção (grupo teste), que é um tratamento experimental supostamente superior às alternativas disponíveis. O outro grupo é exposto a uma intervenção comparativa (grupo controle). O grupo controle pode receber um tratamento ativo, como a terapia padrão para a doença estudada, ou um placebo (sem tratamento). Por exemplo, em um ECA sobre dor pós-operatória seguida à exodontia de terceiros molares inclusos, o grupo teste pode usar um novo anti-inflamatório, cujos efeitos ainda não são conhecidos em cirurgia buco-maxilo-facial. O grupo controle utilizaria um anti-inflamatório já aceito pela literatura como o padrão para este tipo de tratamento.

Em ECAs, os grupos experimentais devem ser equilibrados em relação a distribuição de todos os fatores prognósticos (idade, gênero, *status* socioeconômico etc.), com exceção da intervenção propriamente dita, para que assim, as diferenças no resultado dos grupos seja atribuída apenas à intervenção realizada.

Nos ECAs, os controles podem ser tanto controles simultâneos, no caso de estudos paralelos, ou o próprio sujeito da pesquisa, no caso de estudos cruzados (*crossover*).

Em um ensaio com grupo paralelo, cada sujeito recebe um, e apenas um tratamento. A comparação das diferentes intervenções será baseada na comparação da variação entre sujeitos. Este é o modelo mais comum para ensaios confirmatórios⁹. Em ECAs visando testar intervenções experimentais com efeitos sistêmicos (por exemplo, drogas anti-inflamatórias ou antibióticos), o estudo de grupo paralelo é a melhor opção.

Em estudos cruzados (*crossover*), cada sujeito funciona como seu próprio controle, e a comparação das diferentes intervenções é a comparação da variação intrasujeito. Uma vez que cada sujeito é seu próprio controle, os fatores prognósticos são equilibrados entre os grupos. Neste modelo de estudo, os participantes recebem diferentes tratamentos um após o outro. A sequência dos tratamentos é ao acaso, e um período de *wash-out* é necessário entre eles. O período de *wash-out* é necessário entre dois tratamentos, para permitir que o efeito residual (*carry-over*) do tratamento anterior não interfira no tratamento seguinte. Um exemplo seria um ECA sobre colutórios como coadjuvantes no tratamento da gengivite. Considerando que os investigadores testariam a clorexidina (teste) contra um placebo (controle), todos os participantes receberiam os dois colutórios, em diferentes sequências. Neste caso, a sequência poderia ser clorexidina-placebo ou placebo-clorexidina. Um período de *wash-out* deve estar presente entre os dois tratamentos, para que o efeito residual da clorexidina não interfira nos resultados do período de uso de placebo.

Um modelo de estudo que é único em Odontologia é o modelo de boca dividida. Neste estudo, a boca é subdividida em unidades experimentais intrasujeito, tais como quadrantes ou sextantes. Cada participante recebe todas as modalidades de tratamento. Assim, a quantidade de modalidades de tratamento deve ser a mesma que o número de unidades experimentais intrasujeito. Este modelo de estudo deve ser utilizado com precaução quando se deseja investigar a eficácia de drogas com

efeito sistêmico, devido ao efeito *carry-across*. Por exemplo, em estudos que avaliam a ação local de antimicrobianos na bolsa periodontal, há uma possibilidade de que a droga aplicada no molar superior esquerdo possa ter um efeito à distância no elemento contra lateral. Neste caso, este tipo de delineamento não seria o mais adequado, e um estudo paralelo seria preferível.

População de estudo

Um dos principais objetivos de um ECA é promover uma avaliação precisa e apurada da eficácia de uma intervenção em uma população alvo, que apresenta uma condição/doença específica. Como na maioria das situações não é possível examinar todos os sujeitos da população alvo, uma inferência estatística é realizada, baseada em uma amostra representativa desta população.

Para se avaliar a eficácia da intervenção experimental, os pesquisadores devem mostrar que esta intervenção é estatisticamente diferente do braço de comparação do ECA (grupo teste). A probabilidade do estudo em detectar corretamente uma diferença significativa entre os grupos é conhecida como poder (estatístico) do experimento. Para um dado nível de significância (α), o poder aumenta quanto maior for o tamanho da amostra. Por outro lado, a magnitude do efeito (a diferença a ser detectada entre os grupos) está inversamente relacionada ao tamanho da amostra do estudo. Ou seja, amostras maiores são necessárias para se detectar pequenas diferenças entre os grupos. Amostras menores são suficientes para se detectar grandes diferenças. Esta é a razão pela qual o cálculo do tamanho da amostra é necessário.

Um conjunto de critérios de elegibilidade é usado para se definir os candidatos a serem incluídos no estudo. Tais critérios consistem em um conjunto de critérios de inclusão e exclusão. Critérios típicos de inclusão são baseados na condição / doença estudada (critério de diagnóstico, severidade da doença, entre outros), variáveis demográficas (idade, sexo, etc.) e co-morbidades associadas. Critérios de exclusão estão relacionados a fontes de variabilidade (por exemplo: a presença de outra enfermidade, ou o uso de medicamentos que alteram o curso da doença estudada) ou a condições que comprometam a segurança dos participantes do estudo (por exemplo: histórico de hipersensibilidade à droga experimental).

Desfechos primário e secundário

O desfecho primário está relacionado com o objetivo primário, e é a variável de maior importância no ensaio clínico. Deve ser uma variável de eficácia confiável e validada. Normalmente, o desfecho primário é a variável utilizada para se calcular o tamanho da amostra. Outros desfechos de interesse são definidos como desfechos secundários.

Alguns exemplos de desfechos frequentemente usados em estudos odontológicos são: nível clínico de inserção (em periodontia, quando se quer verificar o efeito de um tratamento sobre os parâmetros clínicos periodontais), escala VAS (*visual analogue scale*) para dor (em estudos sobre disfunção temporomandibular, em estudos sobre a dor pós-operatória, etc.), índice CPOD (dentes cariados/ perdidos / obturados; em cariologia, quando se quer verificar redução da incidência da doença cárie), etc.

É preferível que o desfecho primário seja clinicamente rele-

vante, ao invés de um desfecho substituto. Um desfecho substituto é aquele que é mensurado no lugar do desfecho biologicamente definitivo ou daquele clinicamente mais significativo¹⁰. Desfechos clinicamente relevantes medem os benefícios clínicos, e geralmente são os desfechos de real interesse para os pacientes. Por sua vez, desfechos substitutos são variáveis biológicas ou laboratoriais que acompanham a progressão ou extensão da doença. Investigadores escolhem o substituto quando o resultado definitivo é inacessível devido ao custo, tempo, ou dificuldade de análise. Como exemplo em um estudo de tratamento periodontal, a incidência de perda dentária é um desfecho clinicamente relevante, enquanto que a redução de microrganismos subgingivais é um desfecho substituto.

Diferentes escalas de mensuração podem ser utilizadas dependendo do desfecho a ser utilizado. Escalas de mensuração incluem variáveis nominais ou categóricas, ordenadas, intervalares e contínuas. Essas medidas devem possuir níveis aceitáveis de reprodutibilidade e precisão. Na maioria dos estudos, a calibração do instrumento ou do investigador responsável pelas medidas é obrigatória, especialmente no caso de variáveis subjetivas, como na avaliação dos parâmetros radiográficos, sondagem periodontal, índice CPOD, etc.

Descrição da intervenção

Intervenções experimentais e comparativas devem ser detalhadas. Na Odontologia, uma intervenção pode ser o uso de uma determinada droga (antibióticos, anti-inflamatórios, antisépticos etc.), produtos e dispositivos (escova de dentes, selantes, restaurações, próteses dentárias, implantes dentários, enxertos etc.), procedimentos cirúrgicos (exodontias, remoção de lesões bucais, cirurgia estética periodontal etc.) e intervenções comportamentais educativas ou motivacionais (instrução de higiene oral, programas para cessação do tabagismo etc.).

Aleatoriedade (Randomização)

A adequada aleatoriedade na distribuição dos objetos de estudo reduz a atribuição subjetiva de tratamento aos participantes. Se os participantes não forem divididos aleatoriamente entre os grupos experimentais, estes provavelmente irão diferir em relação aos fatores prognósticos no início do estudo (*baseline*), o que também causará diferença entre estes grupos em relação ao prognóstico.

O termo "aleatório" possui um significado matemático e metodológico preciso. Quando se afirma que os participantes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais, entende-se que cada participante possui uma probabilidade conhecida de receber cada um dos tratamentos, antes mesmo de serem distribuídos entre os grupos¹¹. O tratamento é determinado exclusivamente ao acaso. Se os participantes forem alocados alternadamente em grupos A ou B, ou distribuídos por registros hospitalares, datas de nascimento ou qualquer outro método, esse método não poderá ser considerado aleatório, mas sim um método de distribuição determinística¹².

O processo de distribuição aleatória consiste em dois estágios. O primeiro é a geração de uma sequência aleatória. Pode ser feito lançando-se uma moeda (cara ou coroa), mas é preferível que se gere uma lista por computador ou se utilize uma tabela de números aleatórios, uma vez que estes são métodos

passíveis de auditoria posterior.

O segundo estágio da distribuição aleatória é chamado sigilo de alocação (*allocation concealment*). Após gerar uma sequência aleatória, é de suma importância que o responsável pelo recrutamento na triagem desconheça em qual dos grupos o sujeito será alocado, tendo este concordado em participar do estudo. Assim evita-se a seleção de pacientes, seja conscientemente ou inconscientemente. A sequência deve ser mantida em sigilo dos voluntários responsáveis pelo recrutamento até que os indivíduos sejam incluídos no estudo. Foi descrito que estudos não-aleatórios e aleatórios com sigilo de alocação inadequado tendem a superestimar os seus resultados quando comparados àqueles com sigilo adequado¹³.

Alguns métodos usados para implementar o sigilo de alocação são: uso de um sistema de central telefônica (por exemplo, através de Sistema de Resposta de Voz Interativo) e *containers* numerados. Um método simples e acessível que pode ser utilizado são envelopes opacos e selados, numerados sequencialmente.

Existem diferentes métodos de distribuição aleatória. Distribuição aleatória simples é o método usado com maior frequência. Este distribui cada novo tratamento sem levar em conta outras variáveis. Em estudos de larga escala (≥ 1000 participantes), a distribuição aleatória simples deve proporcionar um número de participantes equilibrado em cada um dos grupos. Mas em estudos de amostras menores podem ocorrer discrepâncias entre o número de participantes dos grupos. Além disso, a distribuição dos fatores prognósticos pode estar desequilibrada também.

Uma medida para se controlar este tipo de desequilíbrio é o uso de um método de distribuição aleatória restrita. Na distribuição aleatória por blocos (*blocked randomization*), cada bloco contém um número pré-determinado de participantes. Por exemplo, cada bloco possui o mesmo número de As e Bs (A = intervenção e B = controle, por exemplo) e a ordem dos tratamentos é permutada aleatoriamente dentro de cada bloco. Um bloco contendo quatro sujeitos possui seis possibilidades diferentes de combinações de dois As e dois Bs (AABB, ABAB, ABBA, BABA, BAAB e BBAA). Assim, as intervenções são alocadas para os próximos quatro pacientes na ordem pré-especificada pelo próximo bloco aleatório. O processo é repetido. A permuta aleatória dos segmentos assegura o equilíbrio no número de sujeitos alocados em cada braço do estudo.

Outro processo de distribuição aleatória restrita é a randomização estratificada. Em estudos com tamanhos de amostra pequenos, os grupos podem apresentar desequilíbrio em relação a importantes fatores prognósticos (tais como sexo, idade, *status* socioeconômico, tabagismo, gravidade da doença etc.). Tais desequilíbrios podem ser minimizados pela estratificação. Cada fator prognóstico pode definir um estrato. Em seguida um processo separado de randomização é feito dentro de cada estrato, provendo fatores prognósticos equilibrados em cada grupo de tratamento. Por exemplo, o tabagismo é um fator prognóstico importante para diversas doenças bucais. Se o número de sujeitos de pesquisa for pequeno, os pesquisadores irão separar os indivíduos no estrato dos fumantes e no estrato dos não-fumantes. Será realizada uma distribuição aleatória dentro de cada estrato.

Cegamento ou Mascaramento

Se os sujeitos do estudo estiverem cientes do tratamento que receberão, poderão modificar seu comportamento ou o modo como relatam desfechos (incluindo eventos adversos) de maneira sistemática. Por exemplo, se tiverem conhecimento que receberão um novo tratamento experimental poderão criar expectativas favoráveis. Se forem direcionados para um grupo placebo, poderão se sentir discriminados e reagir negativamente.

Da mesma maneira, os investigadores também podem relatar resultados de maneira sistematicamente tendenciosa se souberem qual tratamento estão avaliando. Poderão superestimar o efeito da intervenção se tiverem conhecimento de que examinam o grupo teste, assim como podem subestimar o efeito quando examinam o grupo controle.

Finalmente, os dentistas responsáveis pelo tratamento dos participantes podem também, consciente ou inconscientemente, tratar os participantes de cada grupo de maneiras diferentes se souberem a qual grupo eles pertencem.

Quando os sujeitos do estudo estão cegos, significa que não sabem qual tratamento estão recebendo. Quando os examinadores estão cegos, eles não sabem o tratamento que estão realizando ou avaliando, portanto tendências e expectativas não terão influência nos procedimentos realizados. Quando sujeitos e examinadores estão cegos, o estudo é definido como duplo-cego. No entanto esse termo é ambíguo em relação a outros participantes, como tratadores e até mesmo o responsável pela análise dos dados. Assim, é melhor especificar quem está cego no estudo (sujeitos do estudo, tratadores, examinadores, monitores, equipe laboratorial, analisador de dados etc.)⁷. Se não há mascaramento no tratamento, o estudo será definido como um estudo aberto.

Em um ensaio clínico controlado por placebo, o placebo deve ser similar ao medicamento ativo em termos de aparência, gosto, cor e método de administração. Por exemplo, em ECAs para avaliação da eficácia e segurança de colutórios de clorexidina, o colutório placebo deve apresentar a mesma aparência e ser tão amargo quanto o colutório à base de clorexidina. Alguns investigadores utilizam sulfato de quinino ou quinino hidrocloreto como enxaguante placebo devido ao seu gosto amargo¹⁴.

Em contrapartida, em ECAs onde procedimentos cirúrgicos, ou outro tipo de intervenção odontológica, faz parte do tratamento, o tratamento placebo deve ser um procedimento simulado¹⁵. Um procedimento simulado é projetado com intuito de se assemelhar ao verdadeiro, com propósito de cegamento do sujeito. Por exemplo, em estudos envolvendo aplicação de laser, uma iluminação simulando o laser (sem ativá-lo) é usada como tratamento placebo^{16,17}. Quando utilizamos procedimentos simulados, é importante que o investigador que examina o paciente não seja o mesmo que realizou o tratamento.

Métodos estatísticos

Os autores devem apresentar uma descrição dos métodos estatísticos usados para estimar os efeitos do tratamento quando comparados ao grupo controle do estudo. Não é o enfoque deste artigo explicar os detalhes da análise estatística de artigos científicos.

Resultados

O artigo deve apresentar o fluxo de participantes, mostrando o número de indivíduos que foi triado, randomizado e analisado para o desfecho primário. Além disso, deve mostrar a perda de indivíduos no seguimento (*follow-up*), com as razões para as perdas⁷.

As datas com os períodos de recrutamento e seguimento devem ser mostradas. Uma tabela com dados demográficos do início do estudo (*baseline*) deve estar presente. Em seguida, análises do efeito do tratamento sobre desfechos primários e secundários devem ser apresentadas na forma de tabelas ou gráficos. É importante que os autores esclareçam se a análise estatística foi conduzida com base na "intenção de tratar" ou por protocolo. Na análise por intenção de tratar, os resultados são avaliados baseando-se na intervenção para a qual os sujeitos foram alocados pela randomização, quer o sujeito siga/receba ou não a intervenção. Assim, aqueles casos no qual a conduta não foi seguida, ou foi suspensa pelo pesquisador, continuarão a fazer parte do grupo original. Ao contrário, na análise por protocolo, os participantes são avaliados de acordo com a intervenção que realmente receberam.

Por fim, uma descrição acurada dos eventos adversos¹⁸ deve ser apresentada aos leitores. Deve-se lembrar que o objetivo de ECAs é relatar não somente a eficácia, mas também a segurança de intervenções. Também é importante comparar a incidência de eventos adversos entre os dois grupos, para se verificar se a incidência de eventos adversos é significativamente maior em um dos grupos.

Discussão

Nesta seção, os autores devem começar apresentando uma breve sinopse dos resultados principais. Devem também sugerir explicações para os resultados, por exemplo, por meio dos mecanismos biológicos envolvidos. É importante que sejam mostradas comparações com outros estudos publicados sobre o assunto, e que discrepâncias com a literatura sejam apontadas⁷.

Os autores devem ainda fazer considerações sobre a validade externa dos achados, ou seja, a capacidade de generalização dos mesmos. As limitações do estudo e possíveis fontes de vieses (sistemáticos e aleatórios) devem ser informadas.

Por fim, os riscos e benefícios devem ser pesados, e as aplicações práticas da intervenção devem ser mostradas ao leitor. Ou seja, os autores devem mostrar as implicações dos resultados para a ciência, prática clínica e bem-estar dos pacientes.

Conclusões

Nesta seção, os autores devem ser sucintos e focar nos resultados principais. Não é incomum autores incluírem na conclusão opiniões ou inferências, cujo lugar correto seria a seção da discussão. No entanto, deve-se evitar concluir algo que não está suportado pelos próprios resultados.

CONCLUSÃO

O objetivo deste artigo foi informar aos leitores alguns aspectos importantes na leitura crítica de artigos sobre ensaios clínicos. Entre as diversas decisões clínicas que o cirurgião-dentista toma rotineiramente na sua prática, decisões sobre intervenção

são as mais comuns. Sob o contexto da odontologia baseada em evidências, estas decisões devem estar baseadas em literatura recente, de qualidade, e com alto nível de evidência. No entanto, para ler e aplicar esta literatura, o dentista deve saber avaliá-la criticamente. Conhecimento metodológico básico é essencial para interpretar corretamente a literatura científica. Embora não seja possível informar aos leitores sobre todos os aspectos metodológicos de um ECA em um artigo de revisão, esperamos que a informação básica passada aqui sirva como ponto de partida para que o leitor se aprofunde em questões mais específicas, por meio de outros artigos e livros textos, o que pode contribuir para uma melhor leitura de artigos científicos.

REFERÊNCIAS

01. Lawrence A. Welcome to evidence-based dentistry. *Evid based Dent.* 1998;1(1): 2-3.
02. Sackett D. Evidence-based Medicine - What it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312:71-72. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/312/7023/71>. Acesso em: 2011.
03. Ramsey PG, Carline JD, Inui TS, Larson EB, LoGerfo JP, Norcini JJ, Wenrich MD Changes over time in the knowledge base of practicing internists. *JAMA.* 1991;266(8):1103-7.
04. Olatunbosun OA, Edouard L, Pierson RA. Physicians' attitudes toward evidence based obstetric practice: a questionnaire survey. *BMJ.* 1998;316(7128):365-6.
05. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels.
06. Berger VW, Grant WC, Vazquez LF. Sensitivity designs for preventing bias replication in randomized clinical trials. *Stat Methods Med Res.* 2010;19(4): 415-24.
07. Moher D, *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):1-37.
08. www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E6.
09. International Conference on Harmonization Tripartite Guideline E9 Statistical Principles for clinical trials (ICH);1998.
10. Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective.* 2nd Ed. New York: Wiley; 2005. 680p.
11. Downs M, *et al.* Some practical problems in implementing randomization. *Clin Trials.* 2010;7(3):235-45.
12. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet.* 2002;359(9305):515-9.
13. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomization to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):MR000012.
14. Lang NP, Catalanotto FA, Knöpfli RU, Antczak AA. Quality-specific taste impairment following the application of chlorhexidine digluconate mouthrinses. *J Clin Periodontol.* 1988;15(1):43-8.
15. Miller FG. Sham Surgery: An Ethical Analysis. *Am J Bioeth.* 2003;3(4):41-48.
16. Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, Schöning H, Strobl H. Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105 (4):452-6.
17. De Micheli G, de Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2010;26(1):43-8.
18. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D, CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781-8.

ABSTRACT

Most dentists who are not involved with teaching and research are not used to read critically scientific papers, and do not feel qualified to evaluate this sort of literature. Randomized clinical trial (RCT) is the type of study that provides the highest level of scientific evidence on efficacy and safety of a specific intervention. When correctly conducted, it is able to produce results with

less possibility of bias. There are several criteria used to classify different types of RCTs, and clinicians should know the guidelines about the conduction of this type of study. This review aims to provide some information on methodological aspects of RCTs, which may assist in interpreting this type of study.

KEYWORDS: Evidence – based dentistry, research, clinical trial.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Dr. Cláudio Mendes PANNUTI
 Faculdade de Odontologia – USP - Disciplina de Periodontia
 Av. Lineu Prestes, 2227 – CEP: 05508-000 – São Paulo – SP
 Telefone: 11 30917833
 E-mail: pannuti@usp.br