

EDITORIAL

Registro de ensaios clínicos em anestesiologia: promovendo a transparência na pesquisa clínica

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o registro de todos os ensaios de intervenção é uma responsabilidade científica, ética e moral. A OMS publicou uma recomendação de conjunto mínimo de dados, que foi adotada por muitos registros e usada como critério para registro completo por muitas revistas científicas.¹ Para fins de registro, um ensaio clínico é qualquer estudo de pesquisa que atribui prospectivamente participantes humanos ou grupos de humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar os efeitos nos resultados de saúde.¹ Quando um estudo é aceito no banco de dados, ele recebe um número de registro, que pode ser citado em publicações subsequentes.

A pesquisa clínica produz informações que são críticas para nossa compreensão de qualquer intervenção médica. Pesquisadores, universidades, governos e empresas farmacêuticas realizam estudos clínicos para avaliar se um procedimento médico ou medicamento promissor pode levar a um tratamento seguro e eficaz para os pacientes. Portanto, a qualidade da assistência médica é fortemente influenciada pela medicina baseada em evidências e pela tomada de decisão compartilhada, ambas baseadas em informações provenientes de estudos clínicos.

Os pesquisadores geralmente começam com testes experimentais e estudos pré-clínicos que fornecem respostas básicas sobre os mecanismos potenciais de uma intervenção. Então, estudos envolvendo seres humanos fornecem uma imagem mais clara de como o medicamento, dispositivo ou procedimento funcionará. De fato, os ensaios clínicos são considerados o meio central pelo qual as estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas são avaliadas na medicina.² Notavelmente, se os ensaios clínicos forem conduzidos secretamente, ou se seus resultados não forem compartilhados adequadamente, pode ser gerado viés de publicação, comprometendo

fortemente a evidência científica e a prática médica, afetando negativamente o atendimento ao paciente.³ Assim, a transparência dos ensaios clínicos é fundamental para alcançar uma assistência médica baseada em evidências ideal e isso não é diferente para estudos clínicos envolvendo intervenções em anestesiologia.

Existem essencialmente três etapas para alcançar a “transparência do ensaio clínico” em anestesiologia: registro prospectivo de ensaios clínicos, relato adequado de resultados e compartilhamento de dados analisáveis, iniciando o estudo. O registro deve incluir o protocolo detalhado do estudo e o plano de análise estatística, com objetivos de pesquisa, desenho e desfechos claramente especificados.⁴

É importante ressaltar que existem várias razões pelas quais os ensaios devem ser registrados. O registro de ensaios ajuda a aliviar o viés de publicação, uma vez que existem fortes evidências de relatórios seletivos.⁵ Se todos os estudos forem registrados antes de iniciar o recrutamento de pacientes, a não publicação é visível e pode ser seguida posteriormente por outros pesquisadores. Além disso, o registro do estudo fornece um registro dos resultados do estudo conforme declarado no protocolo a priori, evitando a alteração de *endpoints* ou a introdução de novos, com essa estratégia falha dependendo em grande parte da análise exploratória dos resultados finais. O registro de ensaios também pode melhorar a colaboração entre pesquisadores, permitindo que os pesquisadores estejam cientes dos ensaios em andamento. Nesse contexto, o registro de ensaios pode ajudar os pesquisadores a identificar onde a pesquisa é realmente necessária. Por fim, o registro do estudo informa o público sobre a pesquisa atual e pode permitir que os potenciais participantes do estudo estejam cientes dos estudos de recrutamento para os quais possam ser elegíveis.³

Embora haja muitos benefícios para o registro de um ensaio clínico em termos de precisão, conformidade e transparência, evidências anteriores indicaram uma proporção alarmante de estudos clínicos publicados na literatura de anestesia ainda inadequadamente registrados, apesar de diretrizes internacionais de longa data recomendando-o.⁶⁻⁸ Por exemplo, Jones et al.⁶ demonstraram que ensaios clínicos em anestesiologia apresentam baixas taxas de registro adequado e altas taxas de discrepâncias entre os resultados registrados e os resultados realmente relatados após a publicação. Em 2015, o motivo mais comum para o registro inadequado foi o registro do estudo após a primeira inscrição do paciente e, surpreendentemente, 42% e 90% dos ensaios tiveram, respectivamente, pelo menos um resultado primário e um resultado secundário.⁶ De nota, De Oliveira et al encontraram resultados semelhantes, indicando uma alta taxa de grandes discrepâncias entre os resultados publicados e os protocolos originais registrados, mesmo em revistas de anestesiologia de alto impacto.⁹

Mais recentemente, Chong et al.¹⁰ realizaram um estudo interessante abordando discrepâncias entre protocolos de estudos e publicações subsequentes, revisando todos os estudos submetidos como resumos às reuniões anuais da Sociedade Americana de Anestesiologistas entre 2010 e 2016. Os autores mostraram que a proporção de estudos randomizados controlados sendo registrados prospectivamente em anestesia permanece baixo, demonstrando que apenas 21% dos 1.070 ensaios clínicos foram registrados antes do recrutamento dos pacientes. Consequentemente, discrepâncias entre os registros e as publicações de periódicos correspondentes também são comuns.¹⁰

Mais importante ainda, há evidências crescentes de que o registro prospectivo de ensaios clínicos reduz o viés na pesquisa clínica. Por exemplo, Lindsley et al.¹¹ examinaram a associação entre registro de ensaio clínico e risco de viés em ensaios clínicos incluídos em revisões sistemáticas. Como objetivo secundário, os autores avaliaram o risco de viés entre os estudos registrados prospectiva e retrospectivamente. A análise concentrou-se em ensaios clínicos publicados desde 2005 e incluiu em uma amostra de 100 revisões sistemáticas Cochrane publicadas de 2014 a 2019. Dos 1.177 ensaios clínicos identificados, os autores mostraram que apenas 31% foram registrados e 36,7% foram registrados prospectivamente. Curiosamente, este estudo também demonstrou que o registro de ensaios clínicos foi associado a um baixo risco de viés em cinco dos seis domínios, incluindo um menor risco de viés de seleção devido à ocultação de alocação inadequada, viés de desempenho e viés de detecção em comparação com o registro retrospectivo de ensaios clínicos.¹¹

O viés de publicação pode afetar muitos níveis de evidência em estudos clínicos. Por exemplo, em revisões sistemáticas podem resultar em interpretação incorreta dos dados, levando a decisões clínicas inadequadas. Para reduzir o risco de viés, a busca de dados não publicados em registros de ensaios clínicos é uma estratégia relevante. Infelizmente, até agora, a maioria das revisões sistemáti-

cas em anestesiologia não incluiu dados de registros de ensaios clínicos.^{12,13} De fato, o registro de todos os tipos de pesquisas médicas é considerado por muitos como uma boa prática. Portanto, o registro de pesquisa clínica poderia ser amplamente estendido a outros desenhos de estudo, incluindo estudos observacionais e revisões sistemáticas, como prevenção ou pelo menos controle para publicação seletiva. Atualmente, muitos registros aceitam o registro de qualquer desenho de ensaio, embora os campos sejam geralmente baseados em desenhos de ensaio prospectivo e intervencionista. As revisões sistemáticas, semelhantes aos ensaios clínicos, também podem não ser publicadas se chegarem a conclusões desfavoráveis, sendo fortemente recomendado seu registro em plataforma especializada (International Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO).

Desde 2019, o Brazilian Journal of Anesthesiology (BJAN) exige o registro de qualquer ensaio clínico em uma plataforma de registro válida e oficial, de acordo com a International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Existem vários registros de ensaios clínicos endossados pelo ICTRP, sendo o maior ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), administrado pela National Library of Medicine e o registro de ensaios clínicos da UE na Europa (EU-CTR – <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>). No entanto, algumas outras entidades nacionais são consideradas registros primários para a OMS, pois atendem a critérios específicos de conteúdo, qualidade e validade, acessibilidade, identificação única, capacidade técnica e administração. Exemplos de registros primários incluem: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), Registro de Ensaios Clínicos da Nova Zelândia e Austrália (ANZCTR), Registro de Ensaios Clínicos Chinês (ChiCTR), Registro de Ensaios Clínicos – Índia (CTRI), Registro de Ensaios Clínicos do Japão (jRCT), Registro Alemão de Ensaios Clínicos (DRKS), entre outros. Na BJAN, os pesquisadores brasileiros são orientados a registrar seus estudos na ReBEC, que é uma entidade pública brasileira atualmente administrada pelo governo, pela Fundação Oswaldo Cruz e organizações sem fins lucrativos. Todos os detalhes dos estudos relatados no ReBEC estão disponíveis publicamente. Essas características para uma plataforma de registro são relevantes, pois é fundamental que todos os registros sejam gratuitos ao público e abertos a todos, sejam organizações sem fins lucrativos e possuam mecanismos que garantam a validade dos dados.

Em resumo, o registro de ensaios clínicos prospectivos parece ser obrigatório para alcançar mais transparência na pesquisa clínica. No entanto, uma proporção substancial de ensaios em muitas disciplinas ainda é publicada sem esse registro. Infelizmente, isso também é um fato para a anestesiologia. Isso leva ao viés de relato e dúvidas sobre a eficácia do estudo e sua integridade. Editores, revisores e editores também devem assumir alguma responsabilidade e avançar, aumentando seus esforços para exigir o registro prospectivo de ensaios, uma estratégia que deve ser implementada em todos os períó-

dicos de anestesia, incluindo o BJan. As recomendações internacionais para o registro de estudos prospectivos devem ser universalmente incorporadas à pesquisa em anesthesiologia para minimizar a má conduta e garantir a integridade e precisão da pesquisa clínica.

Conflito de interesse

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Referências

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). International Standards for Clinical Trial Registries (version 3.0) <https://www.who.int/publications/i/item/international-standards-for-clinical-trial-registers> [Accessed 18 September 2022].
- Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012 May 2;307(17):1838-47. doi: 10.1001/jama.2012.3424.
- Pansieri C, Pandolfini C, Bonati M. The evolution in registration of clinical trials: a chronicle of the historical calls and current initiatives promoting transparency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;71(10):1159-64. doi: 10.1007/s00228-015-1897-9.
- Wager E, Elia N. Why should clinical trials be registered? *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Aug;31(8):397-400. doi: 10.1097/EJA.000000000000084.
- Cook C, Jull G, Moore A. Registration of clinical trials for publication. *Man Ther*. 2014 Aug;19(4):279-80. doi: 10.1016/j.math.2014.04.012.
- Jones PM, Chow JTY, Arango MF, Fridfinnson JA, Gai N, Lam K, Turkstra TP. Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg*. 2017 Oct;125(4):1292-1300. doi: 10.1213/ANE.0000000000002272.
- El-Boghdadly K, Wiles MD, Atton S, Bailey CR. Adherence to guidance on registration of randomised controlled trials published in Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018 May;73(5):556-563. doi: 10.1111/anae.14103.
- Østervig RM, Sonne A, Rasmussen LS. Registration of randomized clinical trials--a challenge. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Sep;59(8):986-9. doi: 10.1111/aas.12575.
- De Oliveira GS Jr, Jung MJ, McCarthy RJ. Discrepancies Between Randomized Controlled Trial Registry Entries and Content of Corresponding Manuscripts Reported in Anesthesiology Journals. *Anesth Analg*. 2015 Oct;121(4):1030-1033. doi: 10.1213/ANE.0000000000000824.
- Chong SW, Imberger G, Karahalios A, Wang A, Burggraf M, Louis M, Liskaser GM, Bianco A, Peyton PJ. Trial registration of abstracts from the American Society of Anesthesiologists Meetings 2010-2016: A review of prospective trial registration and selective outcome reporting. *PLoS One*. 2022 Jul 5;17(7):e0270841. doi: 10.1371/journal.pone.0270841.
- Lindsley K, Fusco N, Li T, Scholten R, Hooft L. Clinical trial registration was associated with lower risk of bias compared with non-registered trials among trials included in systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2022 May;145:164-173. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.01.012.
- Umberham BA, Detweiler BN, Sims MT, Vassar M. Clinical trial registry use in anaesthesiology systematic reviews: A cross-sectional study of systematic reviews published in anaesthesiology journals and the Cochrane Library. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Dec;34(12):797-807. doi: 10.1097/EJA.0000000000000671.
- Barbosa FT, Lira AB, Oliveira Neto OB, Santos LL, Santos IO, Barbosa LT, Ribeiro MVMR, Sousa-Rodrigues CF. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia [Tutorial for performing systematic review and meta-analysis with interventional anesthesia studies]. *Braz J Anesthesiol*. 2019 May-Jun;69(3):299-306. doi: 10.1016/j.bjan.2018.11.007.

**André P. Schmidt, MD, MSc, PhD, MBA,
TSA, DESAIC^{1,2,3,4,5,6},
Maria José C. Carmona, MD, PhD⁶**

¹Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ³Serviço de Anestesia, Santa Casa de Porto Alegre, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁴Serviço de Anestesia, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil. ⁵Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ⁶Programa de Pós-Graduação em Anesthesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil.

Autor correspondente:
E-mail: aschmidt@ufrgs.br