

INVESTIGAÇÃO EM ENFERMAGEM E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: DA TEORIA À PRÁTICA

Cláudia Oliveira [1,2], Joana Sousa [3,4], Helena José [5,2]

[1] Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Portugal

[2] Health Sciences Research Unit: Nursing (UICISA: E), Coimbra Nursing School, Portugal

[3] Escola Superior de Saúde de Leiria do Instituto Politécnico de Leiria, Portugal

[4] Center for Innovative Care and Health Technology - Citechcare, Portugal

[5] Escola Superior de Saúde Atlântica, Portugal

claudiajs.oliveira@gmail.com

RESUMO

O Ensaio Clínico Randomizado (ECR) insere-se nos desenhos de pesquisa quantitativa, adotando estratégias de pesquisa sistemática, objetiva e rigorosa, que permite gerar e refinar o conhecimento. Assim, o conhecimento produzido a partir de um estudo quantitativo é fruto da observação, mediação e interpretação cuidadosa da realidade objetiva. Este método de investigação reflete uma filosofia determinista que se baseia no paradigma pós-positivista. Este paradigma defende que a realidade pode ser descoberta através de uma abordagem tipicamente dedutiva. Atualmente, os ECR são fortemente reconhecidos, pela sua utilização na indústria farmacêutica e em outros ramos da medicina, como um valioso método de investigação, desde que todas as etapas do processo metodológico sejam cumpridas com rigor. São reconhecidos como promotores de elevados níveis de evidência e constituem uma poderosa ferramenta para avaliar a eficácia de intervenções de cariz preventivo ou terapêutico. Este artigo teórico tem como objetivo apresentar um tipo de estudo pouco explorado na área científica da Enfermagem, destacando a sua relevância e demonstrando a sua aplicabilidade.

Palavras-chave: Enfermagem, Pesquisa, Ensaio Clínico, Ensaio Clínico Controlado Aleatório, Enfermagem Baseada em Evidências.

RESEARCH IN NURSING AND RANDOMIZED CLINICAL TRIALS: FROM THEORY TO PRACTICE

ABSTRACT

The Randomized Clinical Trial (RCT) is part of the quantitative research designs, adopting systematic, objective and rigorous research strategies that allow the generation and refining of knowledge. Thus, the knowledge produced from a quantitative study is the result of careful observation, mediation and interpretation of objective reality. This method of inquiry reflects a deterministic philosophy that is

based on the postpositivist paradigm. This paradigm argues that reality can be discovered through a typically deductive approach. Nowadays, RCT are widely recognized for their use in the pharmaceutical industry and other areas of medicine as a valuable research method, since all steps of the methodological process are rigorously fulfilled. They are recognized as promoters of high levels of evidence and are a powerful tool for evaluating the effectiveness of preventive or therapeutic interventions. This theoretical article aims to introduce a type of study that has been relatively underexplored in the scientific field of Nursing, emphasizing its relevance and demonstrating its applicability.

Keywords: Nursing, Research, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Evidence-Based Nursing.

1 INTRODUÇÃO

Os enfermeiros, na sua prática diária, são confrontados com problemas e necessidades por parte da pessoa como centro de cuidados, que requerem uma tomada de decisão clínica eficaz com o recurso à implementação de intervenções apropriadas e sensíveis aos cuidados de saúde.

No início dos anos 2000 verificou-se a procura de uma maior eficácia clínica que exigia que os profissionais de saúde aprofundassem conhecimentos e habilidades, incorporando evidências baseadas em pesquisa científica na tomada de decisão, em vez de depender apenas daquilo que já era conhecido ou tinha sido observado por outras pessoas. Deste modo, é consensual que os exercícios dos profissionais de saúde, nomeadamente dos enfermeiros, devam assentar em princípios sólidos baseados numa prática baseada na evidência, no sentido de desenvolver, refinar e expandir o conhecimento (Polit & Beck, 2021).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) constituem um dos principais avanços científicos entre os métodos de investigação, desenvolvidos durante o século XX. De um modo simplista, este tipo de pesquisa consiste no desenvolvimento de um estudo experimental, desenvolvido em seres humanos. A sua aplicabilidade, na disciplina de Enfermagem, permite o desenvolvimento de uma determinada intervenção, ajustada às necessidades da pessoa, com potenciais ganhos em saúde. Como tal, os ECR são reconhecidos como uma ferramenta poderosa para a obtenção de evidência transferível para a prática clínica (Bench et al., 2013; de Souza, 2009; Richards & Hamers, 2009).

Como é do conhecimento geral, os ECR encontram-se no topo da pirâmide como a melhor fonte de evidência científica no que respeita a estudos primários. De salientar que as revisões sistemáticas e as meta-análises apresentam maior nível de evidência do que os ECR, porém trata-se de estudos secundários, que resultam da compilação de estudos primários, selecionados atendendo a uma série de critérios que asseguram a qualidade e rigor metodológico dos mesmos (de Souza, 2009; Polit & Beck, 2021; Richards & Hamers, 2009).

Os ECR são assim definidos como estudos prospetivos que comparam o efeito e valor de uma determinada intervenção, ajustadas à pessoa, que também se podem aplicar à ciência de Enfermagem. Este tipo de estudo apresenta um desenho simples comparativamente com outros (Jadad & Enkin, 2007). Porém, os ECR têm ainda a habilidade de minimizar a influência de fatores de confusão sobre relação de causa-efeito em comparação com outros desenhos de investigação, daí o valor como fonte de evidência (Clancy, 2002).

Este artigo teórico tem como objetivo apresentar um tipo de estudo pouco explorado na área científica da Enfermagem, os ECR, destacando a sua relevância e demonstrando a sua aplicabilidade e importância para promoção do desenvolvimento de estudos com elevado nível de evidência.

2 RESENHA HISTÓRICA

Os relatos sobre experiências remontam aos tempos bíblicos, porém ideias de comparação intencional sob condições controladas e de análise estatística elementar são descritas na história da medicina no ano de 1600, aquando da revolução científica (Meldrum, 2000). Na década de 1720, James Jurin e outros investigadores efetuaram uma comparação numérica dos casos de mortalidade associada a varíola natural e à varíola por inoculação (Meldrum, 2000). Os resultados obtidos demonstraram que o método utilizado foi eficaz atendendo ao objetivo da investigação, sendo este um ponto de viragem para investigações futuras (Meldrum, 2000).

A primeira referência sobre distribuição aleatória surge em 1747, numa investigação conduzida por James Lind, cirurgião naval, que randomizou doze marinheiros face a diferentes possibilidades para o tratamento do escorbuto (Evans et al., 2007; Randal, 1998; Silverman & Altaman, 1996).

Os ECR começaram a sua expansão no século XIX, nomeadamente em estudos médicos na área da fisiologia desenvolvidos por Xavier Bichat, Claude Bernard e Rudolf Virchow (Meldrum, 2000). Posteriormente, outras investigações foram desenvolvidas por John Snow, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur entre outros (Meldrum, 2000). Contudo, o primeiro ECR na área da medicina, nos moldes que hoje conhecemos, foi publicado em 1948 e foi creditado a Sir Austin Bradford Hill, um epidemiologista do Conselho de Pesquisa Médica de Inglaterra, tendo sido o seu estudo publicado no *Bristish Medical Journal* (Blackburn & Labarthe, 2012; Meldrum, 2000). Nesse estudo, Hill distribuiu aleatoriamente pessoas com tuberculose pulmonar em dois grupos distintos, as pessoas do grupo experimental receberam o tratamento com estreptomicina e as pessoas do grupo controlo não receberam qualquer tipo de tratamento. Esse trabalho também foi pioneiro por se tratar de um estudo cego, dado que os clínicos que observavam as radiografias do tórax não sabiam se a pessoa tinha ou não recebido o tratamento com estreptomicina (Blackburn & Labarthe, 2012; Meldrum, 2000; Randal, 1998; Silverman & Altaman, 1996).

Esta estratégia de pesquisa encontra-se entre as mais importantes descobertas da medicina no século XX e pode dizer-se que a descoberta de Hill marcou um ponto de viragem na investigação, pois, a partir dessa data, o uso de ECR aumentou consideravelmente nas áreas das ciências médicas, sociais e educacionais (Cook, 2009; Coutinho & Cunha, 2005; Meldrum, 2000). A mudança reflete um crescente reconhecimento de que os estudos observacionais, sem grupo de controlo não são o melhor método para testar a eficácia de uma intervenção ou procedimento.

3 FINALIDADE E PRINCÍPIOS DOS ECR

Os ECR são considerados como o método mais rigoroso para determinar a eficácia de uma intervenção, quer seja medicamentosa, comportamental, relacional ou de outro caráter (Hariton & Locascio, 2018; Kendall, 2003).

A força dos ECR reside no processo de randomização, único neste tipo de desenho de estudo. Genericamente, nos ECR os participantes são randomizados e atribuídos a um dos grupos em estudo, devendo existir sempre o mínimo de dois grupos: o grupo experimental que irá receber a intervenção a ser testada e o grupo de controlo ou de comparação, que irá receber o tratamento convencional ou

placebo. Estes grupos são posteriormente avaliados com o intuito de avaliar a eficácia da intervenção (Carvalho et al., 2013; Hariton & Locascio, 2018).

A atribuição aleatória dos sujeitos é utilizada para assegurar que o grupo controlo e experimental são semelhantes, ou seja, que existe homogeneidade entre as pessoas que constituem os grupos da experiência, sendo a introdução da intervenção a ser testada a única diferença entre os grupos (Ko et al., 2002; Suresh, 2011; Wente et al., 2003). Verifica-se, assim, que a randomização representa o grande diferencial sobre os demais estudos ao permitir, quando adequadamente implementada, um método extremamente eficaz para o controlo de erros sistemáticos (Ellis et al., 1995; Kenny et al., 1997; Suresh, 2011).

Assim, constata-se que a primeira função da randomização é originar dois grupos (ou mais) de pessoas semelhantes. Quer isto dizer que todos os participantes tiveram a mesma probabilidade de fazerem parte do grupo de controlo como do grupo experimental. A segunda função da randomização é produzir uma amostra representativa da população, para que os resultados obtidos possam ser generalizados. Atualmente, existem várias técnicas de randomização, sendo a mais utilizada a aleatorização com auxílio de aplicações informáticas.

Após a randomização, os grupos são seguidos por um período de tempo específico, determinado pelo investigador e em função da intervenção a ser estudada, e posteriormente avaliados em termos dos indicadores predefinidos. Uma vez que a única diferença entre os grupos é a intervenção, se existirem dissemelhanças entre o grupo de controlo e o experimental, estas devem ser analisadas, a fim de julgar se a evidência científica disponível possui qualidade satisfatória para que a intervenção estudada possa ser incorporada na prática clínica diária (Berwanger et al., 2006; Suresh, 2011).

Um dos aspectos metodológicos mais importantes dos ECR é o sigilo da lista de randomização (Kestenbaum, 2009; Scifres et al., 2009). A randomização envolve obrigatoriamente o conceito de “incapacidade de predizer”. Isto significa dizer que o indivíduo responsável pela aleatorização não pode prever qual será o tratamento atribuído a uma determinada pessoa. Se este princípio não for assegurado, os benefícios associados à randomização serão perdidos.

Outro aspeto a ter em consideração é que, sempre que possível, todas as pessoas envolvidas na validação da intervenção em estudo não devem conhecer qual é a intervenção, pois as ideias pré-concebidas podem ser um entrave a todo o processo metodológico (Day & Altman, 2000; Schulz et al., 2002). A forma mais aconselhável para contornar este problema e não comprometer a validade do estudo é a realização de estudos cegos. Atualmente, a terminologia “estudos duplamente cegos” encontra-se em desuso, sendo recomendado pelo *Consort Statement* a utilização do termo “estudo cego”, acompanhado com a descrição dos intervenientes envolvidos que desconhecem a natureza da intervenção em estudo (Altman et al., 2004; Devereaux et al., 2001; Piantadosi, 2017).

Também é imperativo que todas as pessoas admitidas no estudo sejam avaliadas no término do mesmo, pois quanto maior o número de pessoas sem seguimento, maior probabilidade de existirem erros sistemáticos o que coloca em causa a validade do estudo.

A validade de um estudo está diretamente relacionada com duas dimensões: a validade interna e a validade externa. A validade interna traduz-se pela fidedignidade dos resultados obtidos, isto é, se a intervenção realmente causa mudança de comportamento. É preciso esclarecer se a mudança não foi resultado de outro fator, tal como diferenças nos procedimentos de avaliação entre o grupo controlo e o grupo experimental. Por sua vez, a validade externa diz-nos se os resultados podem ser aplicáveis a outras pessoas na prática diária, com as mesmas características que a população estudada (Patino & Ferreira, 2018).

Assim, pretende-se com um ECR fazer inferências válidas que possam ser posteriormente implementadas em grande escala, sendo necessário a elaboração de um projeto que conte cole todas as etapas metodológicas, de modo a maximizar a validade e minimizar os vieses.

No entanto, e apesar das imensas indicações da utilização de ECR para o desenvolvimento de pesquisa com seres humanos, esta tipologia de estudo é muito propensa a viés, quer seja pela arbitrariedade dos investigadores na seleção da amostra e aferição das variáveis a analisar, quer pela dificuldade no controlo de fatores que possam interferir com o decurso da investigação (Carvalho et al., 2013; Sharma et al., 2020).

O viés ou erro sistemático pode ser definido como qualquer tendenciosidade na colheita, análise, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz a conclusões que podem estar distantes da verdade (Fletcher, 2021), e que pode levar a conclusões inválidas sobre a eficácia de uma intervenção.

A grande vantagem deste tipo de estudos é o processo de aleatorização, porém outras vantagens são descritas na literatura: (1) método apropriado para investigar a causalidade, (2) permitir o controlo das variáveis de confundimento, (3) permitir estudar a história natural da doença e (4) possibilita o estudo do efeito de várias intervenções em simultâneo (Berwanger et al., 2006; de Souza, 2009; Jadad & Enkin, 2007; Sharma et al., 2020).

Olhando as desvantagens deste método pode-se afirmar que: (1) são estudos demorados, (2) envolvem muitas vezes questões éticas que podem ser complexas, (3) são dispendiosos, (4) podem não ser generalizados e (5) devido à demora do estudo podem ocorrer muitos abandonos e/ou desistências (Berwanger et al., 2006; de Souza, 2009; Jadad & Enkin, 2007; Sharma et al., 2020; Spieth et al., 2016).

Em suma, pode dizer-se que os ECR são o “padrão ouro de investigação da eficácia do tratamento”, porém solevam questões éticas que devem ser esclarecidas e respeitadas em todas as fases do processo metodológico (Berwanger et al., 2006).

4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA INVESTIGAÇÃO

Os ECR desempenham um papel fundamental na investigação em saúde, sendo pilares essenciais na procura pelo desenvolvimento, testagem e implementação de novas intervenções. Este tipo de estudo deve sermeticulosamente projetado para avaliar a eficácia e segurança de intervenções inovadoras e que emergem da evidência científica. A singularidade dos ECR está na sua alta rigidez metodológica, que inclui a randomização, em muitos casos, duplamente cega, onde nem os investigadores nem os participantes sabem quem está a receber a intervenção experimental ou de controlo.

À medida que avançamos nessa jornada na procura do conhecimento, é crucial lembrar que a ética desempenha um papel igualmente vital nesse cenário complexo e repleto de desafios. Assim, associado aos ECR surgem várias questões éticas sobre a sua aplicabilidade às pessoas e, deste modo urge a necessidade de as desmitificar e clarificar atendendo ao facto da investigação dever ser projetada de modo a não acarretar riscos para os seus participantes. Se, por um lado, há a crença no valor e na necessidade da investigação, por outro há a crença pelo respeito da dignidade humana.

Aquando do percurso metodológico numa investigação desta natureza, deve-se sempre garantir o respeito pelos princípios universais da bioética e respeitar os princípios reconhecidos na Declaração de Helsínquia e na Convenção de Oviedo.

Em primeiro lugar, o princípio fundamental da ética em investigação é o Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os participantes devem ser devidamente informados sobre todos os aspectos

relevantes do estudo, incluindo os seus objetivos, procedimentos, riscos e benefícios potenciais. A participação deve ser sempre voluntária, e somente após compreenderem plenamente as implicações, os participantes podem dar seu Consentimento Livre e Esclarecido para ingressar no estudo.

Além disso, a pesquisa deve ser conduzida de maneira a respeitar a dignidade e os direitos fundamentais de cada indivíduo envolvido. Isso implica em tratá-los com o máximo respeito, garantindo a privacidade e a confidencialidade de suas informações.

Os investigadores também têm a responsabilidade ética de minimizar os riscos para os participantes, assegurando que os benefícios potenciais superem qualquer risco envolvido. A seleção justa e imparcial dos participantes, bem como a distribuição equitativa dos benefícios e encargos da pesquisa, também são aspectos essenciais da ética em ECR.

Além disso, os ECR devem passar por revisões éticas rigorosas por meio de comissões de ética em pesquisa ou revisores independentes. Essas revisões garantem que todos os aspectos éticos do estudo sejam cuidadosamente considerados e atendidos.

Por último, mas não menos importante, a divulgação transparente e completa dos resultados é essencial. Mesmo que os resultados não apoiem as hipóteses iniciais, é vital relatar os resultados de maneira imparcial e precisa, evitando vieses de publicação e garantindo que a comunidade científica e os profissionais de saúde, neste caso particular os Enfermeiros, tenham acesso a informações fidedignas.

Em resumo, os ECR são uma ferramenta poderosa na investigação em Enfermagem, fornecendo evidências sólidas para a tomada de decisões clínicas. No entanto, a ética desempenha um papel crítico na sua condução. Garantir o respeito pelos princípios éticos, o Consentimento Livre e Esclarecido, a minimização de riscos, a justiça, a revisão ética e a divulgação adequada de resultados são elementos essenciais para a condução ética de ECR, assegurando que a investigação avance de maneira responsável e benéfica para a sociedade. Embora essas questões éticas sejam complexas e desafiadoras, elas são vitais para proteger os direitos e o bem-estar dos participantes da investigação e para garantir que se avance com integridade no campo da pesquisa em saúde. É consensual que este tipo de investigação assenta em pressupostos científicos e rigorosos que permitem aferir conclusões com elevado nível de evidência, contudo, esta metodologia não é amplamente utilizada em Enfermagem, o que suscita uma reflexão e um olhar crítico sobre a sua aplicabilidade a este domínio do conhecimento.

5 ECR E ENFERMAGEM – ANÁLISE CRÍTICA

A prática baseada na evidência, centrada em reduzir incertezas na tomada de decisão, quer no campo da investigação quer na prática de cuidados, que é suportada pelo conhecimento produzido através de pesquisa científica é inquestionável em Enfermagem (Melnyk et al., 2018).

Considera-se, ainda, fundamental o conhecimento do nível de evidência associado a cada metodologia, e a cada estudo produzido, sendo perentório referir que os ECR são capazes de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro para esclarecer uma relação causa-efeito entre dois eventos (Jadad & Enkin, 2007; Mantzoukas, 2008; Polit & Beck, 2021).

Um profissional competente não necessita apenas de domínio das ferramentas que estão disponíveis na procura de evidência, mas precisa, também, de um olhar crítico sobre aquilo que é publicado, para que assim possa confiar, ou não, nas informações disponíveis. De acordo com Mantzoukas (2008), apenas 15% de todos os artigos científicos publicados no âmbito da enfermagem e em dez revistas de

prestígio têm contributo para a melhoria da qualidade dos cuidados de enfermagem prestados (Mantzoukas, 2008). Richard, Couthard e Borglin (2014) analisaram ainda que a investigação em Enfermagem se foca maioritariamente em estudos descritivos, com uma percentagem muito reduzida em estudos experimentais (Richards et al., 2014). Assim, um dos passos essenciais para a prática da Enfermagem baseada na evidência é a avaliação da qualidade metodológica dos estudos onde devem ser reconhecidas as etapas metodológicas e identificada a validade do estudo, sabendo onde e como procurar os vieses presentes nos estudos, capazes de comprometer a integridade dos resultados/conclusões apresentados.

Os estudos intervencionais, abordados nesta reflexão, são considerados como capazes de fornecer a mais fiável evidência disponível, e com a possibilidade de generalização. Por este motivo consideramos esta como a metodologia mais adequada no que respeita à validação de intervenções em Enfermagem. Em suma, os ECR são atualmente uma valiosa ferramenta para a disciplina de Enfermagem. No desenvolvimento de um estudo, o investigador deve executar todas as fases com rigor, sendo que neste tipo de estudos, a randomização é uma etapa de grande relevância e que exige competências específicas. Outro aspecto significativo é a definição das possíveis variáveis de confundimento e viés da investigação. Por último, no término da investigação, as fases do estudo devem ser devidamente apresentadas e os dados obtidos devem ser comunicados à comunidade científica, para que, dentre outros, possa originar novas investigações ou a transferência dos achados para a prática clínica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Altman, D. G., Schulz, K. F., & Moher, D. (2004). Turning a blind eye: testing the success of blinding and the CONSORT statement. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 328(7448), 1135. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7448.1135-a>
- Bench, S., Day, T., & Metcalfe, A. (2013). Randomised controlled trials: an introduction for nurse researchers. *Nurse Res*, 20(5), 38–44. <https://doi.org/10.7748/nr2013.05.20.5.38.e312>
- Berwanger, O., Guimrães, H. P., Avezum, Á., & Piegas, L. S. (2006). Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado – princípios para avaliação crítica da literatura médica. *Rev Bras Hipertens*, 13(1), 65–70.
- Blackburn, H., & Labarthe, D. (2012). Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953–1965. *American Journal of Epidemiology*, 167 (12), 1071–1079. <https://doi.org/10.1093/aje/kws374>
- Carvalho, A. P. V., Valter, Silva., & Grande, A. J. (2013). Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*, 18(1), 38–44.
- Clancy, M. J. (2002). Overview of research designs. *Emerg Med J*, 19, 546–549. <https://doi.org/10.1136/emj.19.6.546>
- Cook, J. A. (2009). The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. *Trials*, 10(9), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-9>
- Coutinho, E. S. F., & Cunha, G. M. (2005). Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *J. Psychiatry*, 27(2), 146–151. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200015>
- Day, S. J., & Altman, D. G. (2000). Statistics notes blinding in clinical trials and other studies. *BMJ*, 321, 504. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7259.504>

- de Souza, R. F. (2009). What is a randomized clinical trial? *Medicina*, 42(1), 3–8. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v42i1p3-8>
- Devereaux, P. J., Manns, B. J., Ghali, W. A., Quan, H., Lacchetti, C., Montori, V. M., Bhandari, M., & Guyatt, G. H. (2001). Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA*, 285(15), 2000–2003. <https://doi.org/10.1001/jama.285.15.2000>
- Ellis, J., Mulligan, I., Rowe, J., & Sackett, D. L. (1995). Inpatient general medicine is evidence based. A-Team, Nuffield Department of Clinical Medicine. *Lancet*, 346(8972), 407–410.
- Evans, I., Thornyson, H., & Chalmers, I. (2007). Testing Treatments. Better research for better healthcare. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 12 (3), 91. <https://doi.org/10.1136/ebm.12.3.91>
- Fletcher, G. S. (2021). *Epidemiologia Clínica - Elementos Essenciais* (6^a ed.). Artmed.
- Hariton, E., & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials—the goldstandard for effectiveness research. Study design: randomised controlled trials. *BJOG*, 125(13), 1716. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
- Jadad, A. R., & Enkin, M. W. (2007). *Randomized Controlled Trials: Questions, Answers and Musing* (2nd ed.). BMJ Books.
- Kendall, J. M. (2003). Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emerg Med J*, 20, 164–168. <https://doi.org/10.1136/emj.20.2.164>
- Kenny, S. E., Shankar, R., Rintala, R., Lamont, G. L., & Lloyd, D. A. (1997). Evidence-based surgery: interventions in a regional paediatric surgical unit. *Arch Dis Child*, 76, 50–53. <https://doi.org/10.1136/adc.76.1.50>
- Kestenbaum, B. (2009). *Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96644-1>
- Ko, C. Y., Sack, J., Chang, J. T., & Fink, A. (2002). Reporting randomized, controlled trials: where quality of reporting may be improved. *Dis Colon Rectum*, 45(4), 443–447. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6217-x>
- Mantzoukas, S. (2008). A review of evidence-based practice, nursing research and reflection: levelling the hierarchy. *J Clin Nurs*, 17(2), 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01912.x>
- Meldrum, M. L. (2000). A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the goal standard. *Hematocol Oncol Clin North Am*, 14(4), 745–760. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70309-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70309-9).
- Melnyk, B. M., & Fineout-Overholt, E. (2018). *Evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare: A Guide to Best Practice* (4th ed.). Wolters Kluwer.
- Patino, C. M., & Ferreira, J. C. (2018). Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? *J Bras Pneumol*, 44(3), 183. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000164>
- Piantadosi, S. (2017). *Clinical Trials: a methodologic perspective*. (3rd ed.) John Wiley & Sons.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2021). *Nursing Research: generating and assessing evidence for nursing practice* (11th ed.). Wolters Kluwer Health.
- Randal, J. (1998). How randomized clinical trials came into their own. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(17), 1257–1258. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.17.1257-a>
- Richards, D. A., Coulthard, V., Borglin, G., & REFLECTION review team. (2014). The state of European nursing research: dead, alive, or chronically diseased? A systematic literature review. *Worldviews Evid Based Nurs*, 11(3), 147–155. <https://doi.org/10.1111/wvn.12039>
- Richards, D. A., & Hamers, J. P. H. (2009). RCTs in complex nursing interventions and laboratory experimental studies. *Int J Nurs Stud*, 46(4), 588–592. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.12.002>
- Schulz, K. F., Chalmers, I., & Altman, D. G. (2002). The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med*, 136(3), 254–259. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00022>

- Scifres, C. M., Iams, J. D., Klebanoff, M., & Macones, G. A. (2009). Meta-analysis versus large clinical trials: Which should guide our management? *Am J Obstet Gynecol*, 200(5), 484.e1-485.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.873>
- Sharma, N., Srivastav, A. K., & Samuel, A. J. (2020). Randomized clinical trial: gold standard of experimental designs – importance, advantages, disadvantages and prejudice. *Rev. Pesquis. Fisioter*, 10(3): 512-519. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039>
- Silverman, W. A., & Altaman, D. G. (1996). Patients' preferences and randomised trials. *Lancet*, 347(8995), 171-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90347-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90347-5)
- Spieth, P. M., Kubasch, A. S., Penzlin, A. I., Illigens, B. M.-W., Barlinn, K., & Siepmann, T. (2016). Randomized controlled trials - a matter of design. *Neropsychiatr Dis Treat*, 10(12), 1341–1349. <https://doi.org/10.2147/NDT.S101938>
- Suresh, K. P. (2011). An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. *J Hum Reproc Sci*, 4(1), 8–11. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82352>
- Wente, M. N., Seiler, C. M., Uhl, W., & Büchler, M. W. (2003). Perspectives of evidence-based surgery. *Dig Surg*, 20, 263–269. <https://doi.org/10.1159/000071183>