Os principais delineamentos na Epidemiologia Ensaios Clínicos (Parte II)

The major designs in Epidemiology Clinical Trial (Part II)

Luciano Santos Pinto Guimarães[1], Vânia Naomi Hirakata[1], Suzi Alves Camey[1,2], Luciana Neves Nunes[1,2], Aline Castello Branco Mancuso[1]

RESUMO

O tema "estudos experimentais" é um conteúdo amplo, de difícil síntese. Com o objetivo de sintetizar as principais informações referentes a um estudo experimental, este trabalho visa dar continuidade ao estudo do tema iniciado em Mancuso et al. (2013). Além do contexto teórico abordado até então, a metodologia de desenvolvimento também é de fundamental importância. Os resultados podem sofrer interferências graves e os objetivos não alcançados, se a metodologia aplicada não for adequada. Além destes, as análises estatísticas e o número de sujeitos são fundamentais para a validade dos resultados. Na primeira parte, foram apresentadas as principais informações para iniciar um ensaio clínico. Nesta segunda parte serão abordados tópicos metodológicos como tipos, fases e delineamentos de um ensaio e tópicos estatísticos como análises e tamanho amostral.

Palavras-Chaves: Epidemiologia; ensaios clínicos; fases dos ensaios clínicos; delineamentos; análises estatísticas

ABSTRACT

The theme "experimental studies" is a broad content, difficult synthesis. With the aim to synthesize key information related to an experimental study, this paper aims to continue the study of the topic began in Mancuso et al.(2013). Besides the theoretical context discussed so far, the development methodology is also of fundamental importance. The results may suffer severe interference and goals not achieved, the methodology is not adequate. In addition, statistical analyzes and number of subjects are fundamental to the validity of the results. In the first part, the main information to start a clinical trial were presented. In this second part will be addressed methodological topics as types, phases and outlines a testing and statistical topics such as analysis and sample size.

Keywords: Epidemiology; clinical trials; phases of clinical trials; designs; statistical analyzes

Revista HCPA. 2013;33(3/4):295-302

1 Unidade de Bioestatística, Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

Contato:
Unidade de Bioestatística
L-BIOESTATISTICA@hcpa.ufrgs.br
Porto Alegre, RS, Brasil

Seguindo a proposta desta série, explicada no primeiro artigo (1), este trabalho visa dar continuidade ao estudo dos principais delineamentos epidemiológicos. Inicialmente abordados em Mancuso et al. (2) os estudos experimentais se diferenciam dos observacionais, basicamente, pela ocorrência de

uma intervenção (ou experimento). No entanto, há diversos fatores cruciais para a condução de um experimento. Além do contexto teórico e ético abordado, a metodologia empregada na condução destas intervenções é de fundamental importância.

Os estudos experimentais constituem uma importante ferramenta na construção de evidências científicas para a prática clínica e para a saúde pública (3), dada sua validade. Para tanto, a simples adoção da randomização e do mascaramento não são suficientes. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) também podem produzir resultados tendenciosos, se lhes faltar rigor metodológico (4,5). O estudo pode sofrer interferências graves e os objetivos não alcançados, se a metodologia aplicada não for adequada. Para garantir sua validade, o pesquisador deve primeiramente delinear de forma adequada seu projeto, planejando seu desenvolvimento; pois, diferentes delineamentos exigem diferentes planejamentos (5).

Além destes, o planejamento estatístico é fundamental em todas as etapas de um ECR, desde a concepção até a interpretação dos resultados. Durante a elaboração do projeto, é necessário prever a metodologia estatística que será necessária. A mesma deve estar de acordo com o delineamento adotado, os objetivos e desfechos definidos. Ainda na elaboração do projeto, deve-se definir o tamanho amostral necessário para que o ECR venha a responder os objetivos propostos. Um número insuficiente de participantes pode levar a conclusões enganosas, já um número demasiado é antiético e pode ocasionar gastos desnecessários (6).

Contudo, independente da metodologia adotada, os autores devem detalhá-la na publicação. Goldim (7) evidência a importância da caracterização adequada dos estudos. A declaração CONSORT lista uma série de recomendações para a publicação de ECR. Conforme a mesma, a transparência total permite aos leitores compreender o design, a condução e as análises do estudo, assim como avaliar a validade dos resultados (8).

Portanto, no presente artigo serão abordados tópicos metodológicos como tipos, fases e delineamentos de um ensaio e tópicos estatísticos como análises e tamanho amostral.

DESENHOS METODOLÓGICOS

Conforme dito anteriormente, os estudos experimentais têm por objetivo tentar mudar, de alguma forma, um desfecho em um ou mais grupos de sujeitos. No entanto, isso pode ser feito de diferentes formas. O importante é que estas características estejam estritamente de acordo com os objetivos do estudo e sejam determinadas ainda no protocolo de estudo.

CLASSIFICAÇÕES

Os estudos experimentais se caracterizam por serem ensaios epidemiológicos, podendo ser classificados em ensaios clínicos, de campo ou comunitários.

A. Ensaio Clínico

Um ensaio clínico é um experimento com pacientes, isto é, sujeitos com determinada doença. A meta, na maioria dos ensaios clínicos, é avaliar a eficácia do tratamento através da cura potencial da doença ou melhora clínica do paciente ou encontrar uma prevenção de complicações, tais como morte, incapacidade ou declínio da qualidade de vida (9). Nesses ensaios, é importante que a alocação dos tratamentos seja designada de tal forma a minimizar diferenças entre os grupos de tratamentos em relação a fatores externos que possam afetar as comparações. Vale ressaltar que a aleatorização é a melhor maneira de fazer isso, desde que o tamanho da amostra seja grande.

B. Ensaio de Campo

Diferente do ensaio clínico, o foco do ensaio de campo é o estágio inicial ou a prevenção da doença. Ou seja, nestes ensaios os sujeitos pesquisados ainda não possuem a doença, são sujeitos saudáveis, mas estão sob risco de desenvolvê-la. Outra diferença é que os ensaios de campo, geralmente, requerem um número maior de sujeitos do que os ensaios clínicos e, em consequência, costumam ser mais caros. Um exemplo clássico é o ensaio de campo realizado para testar a vacina Salk, para prevenção da poliomielite (10).

C. Ensaio de Intervenção Comunitária

O ensaio de intervenção comunitária é uma extensão do ensaio de campo, a diferença é que quem receberá os tratamentos são as comunidades. Assim, é interessante que haja um número grande de comunidades envolvidas para que o efeito da randomização seja alcançado. No entanto, se apenas duas comunidades forem selecionadas, uma receberá a intervenção e a outra não.

Um exemplo deste tipo de ensaio é o estudo de Bernardi et al. (11), com 16 Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Porto Alegre, que teve como objetivo aumentar o período médio de amamentação exclusiva dos recém-nascidos. Os funcionários de oito UBS, grupo intervenção, receberam uma atualização baseada nas diretrizes alimentares e materiais educativos impressos com lembretes sobre as principais informações a serem consideradas na abordagem às práticas alimentares nos primeiros dois anos de vida. Os fôlderes também foram distribuídos para as mães na puericultura. As UBS alocadas para o grupo controle foram mantidas inalteradas durante todo o decorrer do estudo, sem qualquer intervenção ou influência dos pesquisadores. As mães e os filhos foram acompanhados por certo tempo, sendo finalizado o estudo com a comparação dos grupos, UBS com e sem intervenção.

FASES DE DESENVOLVIMENTO

Segundo Zuccheiti e Morrone (12), o objetivo principal de um estudo clínico é avaliar se os efeitos adversos são toleráveis e se os benefícios superam os danos. Neste interim, os estudos são divididos em clínicos e pré-clínicos. Os estudos pré-clínicos algumas vezes recebem a denominação de estudos de fase zero, por antecederem as fases clínicas que envolvem seres humanos (7). Esta avaliação toxicológica pré-clínica pode ser subdividida em quatro estágios, usando modelos animais de pelo menos três espécies distintas, sendo uma não roedora e envolvendo machos e fêmeas (13-15).

A etapa clínica da pesquisa de novas drogas, realizada em seres humanos, é subdividida em quatro diferentes fases sucessivas e escalonadas, com níveis crescentes de complexidade e de exposição. Em suma, a fase 1 tem como finalidade verificar a segurança e eficácia da droga, a fase 2 também avalia a eficácia e investiga efeitos colaterais e a fase 3 confirma a eficácia e monitora as reações adversas. Se comercializado, a fase 4, com um número maior de pacientes, mantem a investigação do medicamento, verificando eventos adversos ainda não previstos.

A. FASE 1

A pesquisa clínica de fase 1 é o primeiro estudo em seres humanos de uma droga com um novo princípio ativo, ou com uma nova formulação de uma substância. Nesta fase a pesquisa se propõe para determinar as atividades farmacológica e metabólica da droga em humano, estabelecer uma evolução preliminar da segurança e tolerabilidade.

Um pequeno grupo de indivíduos, não ultrapassando 100 voluntários, geralmente sadios, participa do estudo. A recomendação é de que a dose máxima a ser administrada seja 1/10 da dose considerada segura e que um participante não receba mais de três doses do fármaco (13). Dependendo da especialidade e objetivo, essa fase pode ser realizada com grupos específicos tais como pacientes oncológicas, psiquiátricas, entre outros (7).

Em geral, os protocolos dos estudos de fase 1 são menos detalhados e mais flexíveis do que as fases subsequentes, mas eles devem fornecer um esboço da investigação e também especificar em detalhe os elementos que são fundamentais para a segurança (16).

B. FASE 2

Os principais objetivos dos estudos de fase 2 não são apenas para avaliar inicialmente a eficácia de uma droga baseada em parâmetros clínicos para uma determinada indicação ou indicações em pacientes com a doença ou condição sob estudo, mas também para determinar os intervalos de dosagem e doses para estudos de fase 3, já podendo ser verificada a ocorrência de efeitos adversos (7,16). Para tanto, os achados na fase 1 são essenciais para que o estudo do novo medicamento prossiga.

Os estudos de fase 2 iniciais, conhecidos como fase 2a, utilizam doses já testadas como seguras no estudo fase 1. O número de participante é pequeno, pois esse serve como uma amostra piloto para um estudo de fase 2b, envolvendo medidas de segurança e, habitualmente, apenas uma dose é testada. Os estudos de fase 2 avançados, ou fase 2b, são conduzidos com amostras maiores de pacientes, com critérios de inclusão definidos, quando comparados aos estudos de fase 1 e com o objetivo de estabelecer as doses que poderão ser utilizadas nos estudos de fase 3 (7).

C. FASE 3

Os estudos de fase 2 são fundamentais para estabelecer a relação dano-benefício, imprescindível para a realização dos estudos de fase 3, os quais devem acontecer quando os estudos de fase 1 e 2 demonstrarem, de forma clara, quais são os riscos associados à nova droga

e o seu potencial efeito. Os estudos de fase 3 também podem ser subdivididos em fase 3a e fase 3b: a fase 3a avalia a eficácia da dose já testada em estudos 1 e 2, já os estudos 3b são realizados durante o período de tramitação da solicitação de registros da nova droga. O objetivo da fase 3b é ampliar o número de pessoas ou aumentar o período de observação dos efeitos adversos desta nova substância (7).

Os ensaios clínicos de fase 3 envolvem de centenas a milhares de pacientes e devem ser comparados com o tratamento então reconhecido como padrão (17). Não havendo tratamento padrão, é possível realizar um estudo de fase 3 com um grupo placebo (18), conforme comentado em Mancuso et. al. (2).

D. FASE 4

As pesquisas realizadas depois que a droga experimental entra no mercado se caracterizam como projetos de fase 4. Esses estudos têm como objetivo confirmar o valor terapêutico do medicamento em grandes grupos de pacientes que utilizam este produto, em situação menos controlada que a encontrada nos estudos de fase 3 (13,15). Além disso, o estudo de fase 4 estabelecem a incidência de reações adversas conhecidas ou não, especialmente a toxicidade e as estratégias de tratamento, incluindo as interações medicamentosas e a segurança de uso (7,13).

DELINEAMENTOS

Os estudos experimentais podem ser discriminados conforme o desenho utilizado. Podemos comparar grupos com uma ou mais medições do desfecho ou até mesmo medir o desfecho alternando o tratamento entre os grupos. Delineamentos diferentes exigem metodologias e, consequentemente, análises estatísticas distintas, apresentando vantagens e desvantagens. Apesar de mais da metade dos ensaios clínicos publicados serem do tipo paralelo (5), o pesquisador tem uma série de delineamentos que podem ser adotados:

A. Grupos Paralelos

O delineamento mais simples e mais comum, dentre os estudos experimentais, é o ensaio de grupos paralelos (19,20), no qual cada sujeito recebe, aleatoriamente, apenas um tratamento e os grupos são estudados simultaneamente. Segundo Cleophas e Vogel (21), os estudos paralelos ganham destaque por não serem suscetíveis a efeitos do tempo.

B. Grupos Cruzados (Crossover)

No ensaio crossover, cada voluntário recebe todos os tratamentos (sendo aleatória a ordem dos tratamentos recebidos), neste caso, o participante é seu próprio controle. A principal vantagem desse delineamento é a realização de comparações intra-sujeito, ao em vez de ser realizada entre sujeitos, como o delineamento anterior. Isso significa que características como, por exemplo, idade, sexo e fatores genéticos são eliminadas como variáveis confundidoras. A desvantagem é que a aparente eficácia da intervenção pode ser causada pelo efeito da aprendizagem (os resultados podem mudar devido à experiência anterior) ou por tendências sazonais, por exemplo, infecções no trato respiratório são menos frequentes no verão (6). Em termos estatísticos, estudos crossover são mais poderosos que grupos paralelos, ou seja, requerem um menor número de participantes (21).

No entanto, é importante que haja um período de transição, conhecido por *wash-out*, que é um período de repouso entre a aplicação de um tratamento e outro, evitando, assim, o efeito de *carry-over* (efeito de um tratamento anterior sobre outro subsequente). Quando o estudo for publicado, é importante descrever e justificar o período *wash-out* utilizado.

C. Grupos Pareados

O delineamento pareado é semelhante ao paralelo, pois os tratamentos são estudados simultaneamente, porém, como denominado, há o pareamento dos sujeitos. Isto é, os sujeitos são combinados em pares (no caso de dois grupos) por características que possam influenciar no desfecho, assegurando que os indivíduos tratados com cada tratamento têm características semelhantes. Esta metodologia é muito vantajosa, quando são conhecidas as variáveis importantes ao prognóstico, pois elimina muita da variação entre sujeitos. Cabe ressaltar que muitas vezes o pareamento é feito apenas por sexo e idade, sendo que essas variáveis podem não ser as únicas a influenciar os resultados ou ainda nem serem importantes ao prognóstico.

Outra forma de delineamento semelhante, caracterizada pela ocorrência dos dois desenhos metodológicos anteriores, são ensaios em que os tratamentos são investigados simultaneamente no mesmo paciente, ou seja, o sujeito é pareado com

ele mesmo. São utilizados quando os tratamentos podem ser dados de forma independente às partes do corpo como, por exemplo, olhos, orelhas, pernas, braços, etc. Possui as mesmas vantagens dos ensaios com grupos cruzados, mas nenhuma das desvantagens (22). É uma metodologia considerada muito poderosa, mas são poucas as circunstâncias em que podem ser utilizadas.

D. Sequencial

O delineamento sequencial é semelhante ao paralelo, porém os grupos são acompanhados até que haja um grupo com claros benefícios ou que ambos os grupos não apresentem diferença. Utiliza-se esse delineamento quando os resultados precisam ser conhecidos com bastante rapidez. Se existir uma diferença grande entre os tratamentos, então esse estudo será realizado em menor tempo quando comparado ao ensaio paralelo. A principal vantagem ética é que se um tratamento mostrar uma superioridade diante do outro o estudo já pode ser interrompido. No entanto, as análises interinas a serem realizadas devem ser previamente planejadas, de tal forma que o cálculo de tamanho amostral permita a multiplicidade dos testes. Mais detalhes sobre o delineamento sequencial pode ser visto em Whitehead (23).

E. Fatorial

Um experimento fatorial é aquele em que muitos fatores são comparados ao mesmo tempo. Para isso, cada sujeito recebe uma combinação dos fatores, e todas as possíveis combinações são recebidas por alguns sujeitos. Um exemplo é o estudo EMLA (Mistura Eutética de Anestésicos Locais), onde quatro tratamentos são usados para o alívio da dor antes da punção venosa (24). Outros dois fatores de interesse foram considerados: o tamanho da agulha (três tipos) e o sexo. O estudo foi desenhado para ser balanceado, isto é, com um número igual de pacientes em cada uma das 24 possíveis combinações de tratamento/agulha/sexo. Esse delineamento permitiu a investigação do efeito dos três fatores na dor antes da punção venosa, e também o efeito das interações destes fatores.

O delineamento fatorial é particularmente apropriado quando o interesse é investigar a interação entre os fatores. Entretanto, algumas vezes, para otimizar o poder estatístico quando o número de pacientes disponíveis para a estudo é limitado, pressupõem-se que os efeitos dos fatores são aditivos, isto é, não há interações dos fatores. Porém, esta hipótese de não haver interação deve ser plenamente justificada na proposta inicial, pois o revisor espera ver os cálculos para o tamanho da amostra com base na detecção de interações, ao em vez do cálculo ser baseado nos efeitos principais.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Em termos gerais, as análises estatísticas dos dados devem ser planejadas de acordo com o objetivo e o delineamento do estudo. De forma mais específica, a escolha de qual método utilizar depende principalmente da natureza métrica do desfecho (e das demais variáveis de interesse) e da relação entre os sujeitos dos diferentes grupos. O Quadro 1 lista alguns métodos estatísticos comumente utilizados para comparar o desfecho nos diferentes tratamentos quando este é mensurado uma única vez em cada grupo.

Quadro 1 – Análises Estatísticas comumente usadas em Estudos Experimentais

Desfecho	Tratamentos (Grupos)	Delineamento			
		Paralelo ou Sequencial	Crossover	Pareado	Fatorial
Contínuo	2	Teste t ou Mann-Whitney	GLM**	Teste t para amostras pareadas ou Wilcoxon	ANOVA* ou GLM**
	>2	ANOVA ou Kruskal-Wallis	GLM**	Friedman ou GLM**	ANOVA ou GLM**
Categórico	2	Qui-quadrado	GLM**	McNemar	Regressão Logística
	>2	Qui-quadrado	GLM**	GLM**	Regressão Logística Ordinal/Nominal

*ANOVA: Análise de Variâncias **GLM: Modelos Lineares Generalizados

Os modelos lineares generalizados (GLM) abrangem uma série de análises que modelam diferentes tipos de desfechos como, por exemplo, variáveis com resposta contínua, dicotômica, na forma de proporção, na forma de contagem, no formato de razão ou respostas ordinais. Esses modelos são uma generalização do modelo linear geral, desenvolvido considerando uma variável resposta com distribuição normal. Nesses modelos podem ser utilizadas algumas distribuições de probabilidade que pertencem a família exponencial como, por exemplo, normal, gamma, poisson e binomial. Uma importante observação do GLM é a suposição de independência, ou seja, de não correlação entre os dados. Maiores detalhes podem ser encontrados em Olsson (25).

No entanto, muitos dos ECRs possuem mais de uma medição para o desfecho, por exemplo, no início (baseline), em 3, 6 e 12 meses (fixando determinados tempos). Nestes casos, quando desejamos comparar as alterações de um desfecho entre os tratamentos ao longo de tempos fixos, ou seja, estudos com delineamentos longitudinais, pode-se utilizar a análise de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE, do inglês Generalized Estimating Equations), uma das análises dos GLM (26). Outra análise para dados longitudinais, com medidas repetidas, são os Modelos Lineares Mistos (LMM). A vantagem desses modelos é proporcionar a flexibilidade de modelação, realizando modelos multiníveis, modelos lineares hierárquicos e modelos de coeficientes aleatórios. Maiores informações podem ser vistas em West et al. (27).

Outra metodologia comumente aplicada aos estudos longitudinais é a análise de sobrevida. Na análise de sobrevida, diferentemente da análise anterior, a variável dependente é o tempo para ocorrência de determinado evento (óbito, recidiva, etc). Assim, a técnica é ideal para analisar desfechos binários (ter ou não o evento) em estudos que se caracterizam por ter o tempo de seguimento dos indivíduos. O nome análise de sobrevida é pelo motivo da análise ser mais utilizada para situações onde se quer calcular a probabilidade de sobrevida dos pacientes ao longo do tempo. Pode ser utilizada em outros casos, por exemplo, o ensaio clínico realizado por Motzer et al. (28), que comparou o tempo livre de progressão da doença entre dois tratamentos para carcinoma renal avançado. O método de Kaplan-Meier e a regressão de Cox são comumente utilizados nestes estudos.

TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral, ou seja, o número de voluntários no estudo é de extrema importância para a validade dos resultados. Uma amostra pequena pode impossibilitar a demonstração de uma diferença de efeito entre os grupos. Por outro lado, se for utilizado um número excessivo de sujeitos, algumas pessoas podem estar sendo expostas desnecessariamente a um tratamento menos eficaz ou mais tóxico. Embora existam considerações de ordem prática e ética, o tamanho amostral ideal para um ensaio clínico depende do objetivo principal, do delineamento, de como os dados serão analisados estatisticamente (quais testes serão utilizados) e de três outros fatores:

1) da menor diferença esperada (considerada importante) no desfecho de interesse entre os tratamentos. Existe uma relação inversa entre o tamanho da amostra e a magnitude da diferença. Uma amostra grande é necessária para detectar uma pequena diferença entre os grupos, enquanto uma amostra pequena pode ser suficiente para detectar diferenças grandes;

2) do nível de significância (α) desejado para detectar a diferença entre os tratamentos. O erro tipo I, ou nível de significância, é a probabilidade de detectar uma diferença que na verdade não existe. Geralmente estipula-se α=5%; e

3) do poder do estudo, conforme descrito.

Portanto, o tamanho da amostra não deve ser determinado com base em conveniência, arbitrariedade, ou pelo número de indivíduos facilmente recrutados, mas pela necessidade de conferir uma capacidade estatística de detectar uma diferença clinicamente relevante entre os grupos. Assim, o tamanho amostral não deve ser estimado de acordo com o apresentado em um artigo, principalmente naquele (29) que a diferença não foi significativa. Estudos prévios servem como referência para a variabilidade das variáveis envolvidas no estudo, sendo que na ausência destes é necessário um estudo piloto para determinar o tamanho da amostra (29,30).

O poder estatístico de um ensaio clínico é a probabilidade de identificar uma diferença de efeito entre os tratamentos experimental e controle quando ela realmente existe. Denotado por 1 - β, sendo β o erro tipo II, ou seja, a probabilidade de não encontrar uma diferença que na verdade existe. Usualmente, adota-se um poder estatístico a partir de 80% como referência, ou seja, uma probabilidade de 0,80 de se detectar uma diferença real entre os grupos intervenção e controle.

Levando em conta o conceito de poder, fica mais claro por que um estudo com resultado sem significância estatística não pode ser interpretado como prova de ausência de efeito. Pode ser apenas um caso de falta de poder estatístico para demonstrar esse efeito. Por essa razão, é de extrema importância para os ensaios clínicos que o tamanho da amostra propicie um poder estatístico elevado e que o artigo publicado informe o poder estatístico, sobretudo quando seus resultados não alcançarem diferença estatisticamente significante. Se o poder for baixo, nada se pode concluir. Se o poder for alto, pode-se considerar, com um pouco mais de segurança, que os tratamentos tenham efeitos semelhantes (6).

Quando o tamanho necessário para amostra é considerado muito grande, uma alternativa é realizar o ensaio em vários centros, constituindo o chamado ensaio multicêntrico, que evidentemente impõe questões particulares de organização e monitoramento (6). Vale ressaltar que a definição de nível de significância e poder estatístico só se aplicam em estudos aleatórios, pois se baseiam no pressuposto de que os sujeitos foram escolhidos para a amostra de forma aleatória.

CONCLUSÃO

Para avaliar um estudo, sendo ele experimental ou não, os leitores precisam de informações claras e completas. Porém, infelizmente, bons ensaios acabam perdendo potencial porque os autores deixam de relatar informações importantes na publicação (5). Para tanto, a declaração CONSORT (8) recomenda um conjunto mínimo de evidências a serem relatadas.

Contudo, para a qualidade da publicação, é necessário que o projeto esteja de forma adequada. Ou seja, no projeto devem constar todas as etapas do estudo de forma detalhada e transparente. O pesquisador deve classificar seu ensaio, descrever a fase em estudo e o delineamento adotado, calcular e descrever o tamanho amostral, planejar as análises estatísticas e relatar todas as demais informações pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Nunes LN et al. Os principais delineamentos na epidemiologia. Rev HCPA. 2013;33(2):178-83.
2. Mancuso ACB, et al. Os principais delineamentos na Epidemiologia: Ensaios Clínicos (Parte I). Rev HCPA. 2013;33(3/4):286-94.
3. Coutinho ESF, Huf G, Bloch KV. Ensaios Clínicos Pragmáticos: uma opção na construção de evidências em saúde. Cad Saúde Pública. 2003;19(4);1189-93.
4. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ. 2001;323:42-6.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. BMC Medicine. 2010;15(11):8-18.
6. Hulley SB, et al. Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre: Artmed, 2003.
7. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. Rev HCPA. 2007;27(1):66-73.
8. The CONSORT Statement. [Online] [Citado em: 15 de 11 de 2013.] www.consort-statement.org.
9. Rothman KJ, Greenlans S, Lash TL. Epidemiologia Moderna. Porto Alegre: Artmed, 2011.
10. Francis T. Evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine field trial: further studies of results determining the effectiveness of poliomyelitis vaccine (salk) in preventing paralytic poliomyelitis. JAMA. 1955;158(14):1266-70.
11. Bernardi JR, Gama CM, Vitolo MR. Impacto de um programa de atualização em alimentação infantil em unidades de saúde na prática do aleitamento materno e na ocorrência de morbidade. Cad Saúde Pública. 2011;27(6):1213-22.
12. Zuccheti C, Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. Rev HCPA. 2012;32(3):340-7.
13. Grupo Mercado Comum (MERCOSUL). Boas Práticas Clínicas: Resolução 129/96. [Online] 1996. http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm.

14. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 01/88: Normas de Pesquisa em Saúde. Diário Oficial da União (Brasil). 1988.

15. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 251/97 - Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União (Brasil). 1997.

16. Chow SC, Liu JP. Desing and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. New Jersey: Wiley-Interscience, 2004.

17. US. Phasesof na investigation. Code of Federal Regulations Sec. 312.21. 2006.

18. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Online] http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3.

19. Chan AW , Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. Lancet. 2005;365(9465):1159-62.

20. Schulz KF, et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. Intern J Surgery. 2011;9:672-7.

21. Cleophas TJM, Vogel EM. Crossover studies are a better format for comparing equivalent treatments than parallel-group studies. Pharm World Sci. 1998;20(3):113-7.

22. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Londres:Chapman & Hall, 1991.

23. Whitehead J. The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials. Chichester: Wiley, 1997.

24. Nott MR, Peacock JL. Relief of injection pain in adults - EMLA cream for 5 minutes before venepuncture. Anaesthesia. 1990;45:772-4.

25. Olsson, U. Generalized Linear Models – An Applied Approach. Ulf Olsson and Studentlitteratur, 2002.

26. Guimarães LSP, Hirakata VN. Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. Rev HCPA. 2012;32(4):503-11.

27. West BT, Welch KB, Galecki AT. Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software. Londres: Chapman & Hall/CRC, 2007.

28. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;(14):552-62.

29. Bland JM, Butland BK, Peacock JL, Poloniecki J, Reid F, Sedgwick P. Statistics Guide for Research Grant Applicants. London : St George's Hospital Medical School, 2012.

30. Kenneth FS, David AG. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystic. Lancet. 2005;365:1348–53.

31. Dantas JMM, et al. Estudo prospectivo, randomizado, de eficácia e segurança de sirolimo oral em inibir a hiperplasia intimal após implante de stent coronário. Arq. Bras. Cardiol. 2005;85(suppl.4).

Recebido: 22/11/2013
Aceito: 01/12/2013