

OS PRINCIPAIS DELINEAMENTOS NA EPIDEMIOLOGIA ENSAIOS CLÍNICOS (PARTE I)

THE MAJOR DESIGNS IN EPIDEMIOLOGY CLINICAL TRIAL (PART I)

Aline Castello Branco Mancuso¹, Suzi Alves Camey^{1,2},
Luciana Neves Nunes^{1,2}, Vânia Naomi Hirakata¹,
Luciano Santos Pinto Guimarães¹

Revista HCPA. 2013;33(3/4):286-294

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

RESUMO

Um estudo experimental tem como objetivo principal conduzir um ou mais tratamentos ou intervenções de modo a modificar, de alguma forma, um processo de doença. Para as comparações, pelo menos dois grupos devem ser formados, diferenciando-se pelos tratamentos. Geralmente um grupo intervenção e outro controle. Além disso, os sujeitos devem ser alocados de forma aleatória aos grupos, de preferência adotando-se o “cegamento”, pois previne certos vieses. Sob todas as circunstâncias, a ética na pesquisa deve prevalecer. Contudo, estes são apenas tópicos de um assunto muito amplo. Para contemplar os principais assuntos do tema, dois artigos foram estruturados, buscando-se sintetizar as principais informações sem comprometer o rigor científico. Neste primeiro artigo serão apresentadas as principais informações para iniciar um ensaio clínico.

Palavras-chave: Epidemiologia; delineamentos; ensaios clínicos epidemiológicos; randomização; grupo-controle

ABSTRACT

A clinical trial study aims to conduct one or more treatments or interventions in order to change, somehow, a disease process. For comparisons, at least two groups should be formed, differing by treatments. Usually an intervention group and a control group. In addition, the subject must be allocated randomly to groups, preferably adopting the “blinding” because it prevents certain biases. Under all circumstances, the research ethics should prevail. However, these topics are just a very a broad topic. To address the main issues of the topic, two articles were structured, trying to summarize the principal information without compromising the scientific rigor. In this first article the main information to start a clinical trial will be presented.

Keywords: Epidemiology; clinical trials; randomization; control group

Seguindo a proposta desta série, explicada no artigo anterior (1), os delineamentos epidemiológicos podem ser divididos em experimentais ou observacionais (não experimentais), diferenciando-se, basicamente, pela ocorrência de uma intervenção (ou experimento). Porém, estudos experimentais não se caracterizam apenas pela realização de um experimento, são investigações conduzidas sob circunstâncias controladas, nas quais o pesquisador as manipula para averiguar seus efeitos. Em

estudos experimentais o pesquisador é um agente que designa intervenções, enquanto que em estudos observacionais o pesquisador é um observador (2).

O objetivo principal de um estudo experimental é a condução de um tratamento para modificar, de alguma forma, um processo de doença. Pode ser um tratamento médico, cirúrgico ou uma intervenção menos direta como, por exemplo, um simples fornecimento de diretrizes ou a realização de um programa de educação em saúde. Assim, os indivíduos a serem estudados, são selecionados a partir de sua condição clínica atual e distribuídos entre os grupos. Um grupo, denominado experimental, é exposto a uma intervenção que se acredita ser melhor do que o tratamento disponível. O outro grupo (grupo controle ou de comparação) é tratado sob as mesmas condições, exceto pelo fato de não ser exposto à mesma intervenção e sim a um tratamento diferenciado (convencional ou placebo, geralmente). Usualmente compara-se um grupo intervenção com um grupo-controle; porém, alguns estudos comparam apenas intervenções, inserindo ou não um grupo-controle. É comum chamar os grupos do estudo de “braços”. Assim, o estudo com um grupo experimental e outro controle, por exemplo, possui dois braços.

Idealmente, os grupos devem ser idênticos e todos os fatores e condições relevantes que afetam o desfecho são controlados, de modo que, se o(s) tratamento(s) não tivesse(m) efeito, o grupo experimental teria um desfecho semelhante ao convencional/placebo, sendo as diferenças devido ao acaso. Na prática, entretanto, estas condições são complexas e a condução de um experimento ideal pode ser difícil ou impossível (2). No entanto, apesar da complexidade, os estudos experimentais constituem uma importante ferramenta na construção de evidências científicas para a prática clínica e para a saúde pública (3).

O tema “estudos experimentais” é um conteúdo amplo, de difícil síntese. No entanto, com o objetivo fornecer aos pesquisadores um embasamento às informações essenciais, sem comprometer o rigor científico, esse artigo foi dividido em duas partes. Informações para iniciar um ensaio clínico como descrição de intervenções, tratamentos e desfechos, critérios de inclusão e exclusão, escolha de um grupo-controle, consentimento informado, cegamento, randomização e estratégias de aderência ao protocolo são assuntos escolhidos para essa primeira parte. Na segunda parte, são abordados tópicos metodológicos, como as fases

de um ensaio clínico, os principais delineamentos e análises estatísticas.

INICIANDO UM ESTUDO EXPERIMENTAL

Descrição de intervenções e tratamentos

A metodologia do experimento influencia no desenho do estudo. Por isso, as intervenções e tratamentos devem ser claramente descritos, tanto para grupos experimentais quanto para grupos-controle. É importante relatar os procedimentos em linguagem simples, acessível a todos os profissionais envolvidos, garantindo a padronização dos procedimentos e a correta interpretação, especialmente em estudos multicêntricos. Uma linguagem simples pode auxiliar membros da equipe de pesquisa que não são clinicamente qualificados como, por exemplo, os estatísticos. Além destes, todos os indivíduos submetidos ao ensaio também devem compreender os tratamentos.

Descrição do desfecho

Segundo Last (4) e Porta (5), desfechos são os resultados que podem estar associados ao tratamento, isto é, alterações identificadas no estado de saúde que podem ser consequência da intervenção. Conforme Karlberg e Speers (6), os desfechos são indicadores medidos individualmente em cada participante, para avaliar o objetivo do estudo. Ou seja, o desfecho é um fator (medida) que se deseja comparar entre os grupos para determinar se um tratamento diferencia de outro, podendo ser quantitativo (ex. pressão arterial) ou qualitativo (ex. vivo ou morto).

Independente do tipo de desfecho a ser aferido, é fundamental que este seja claramente descrito no projeto, definindo-se o uso de desfechos clínicos ou substitutos. Entende-se por desfecho clínico o evento mais importante do ensaio, de principal impacto na vida do paciente como, por exemplo, infarto do miocárdio. Já os desfechos substitutos, como o próprio nome diz, são medidas utilizadas com o intuito de prever o evento clínico como, por exemplo, parâmetros da imagem de ressonância magnética cardíaca para o risco de infarto do miocárdio (7). Estes marcadores devem ser biologicamente plausíveis e estar associados ao desfecho clínico de interesse (8). O uso de desfechos substitutos podem reduzir drasticamente o tempo e o custo necessário para completar um ensaio (9).

Critérios de elegibilidade do paciente

Um importante tópico no desenvolvimento de estudos experimentais é a definição clara dos grupos e seus critérios de inclusão e exclusão. Por exemplo, em um estudo de hipertensão devem ser especificados os intervalos da pressão diastólica e sistólica para a seleção dos pacientes, sendo estes dois critérios de inclusão. Além disso, os indivíduos não devem apresentar histórico de infarto do miocárdio nem diabetes, dois critérios de exclusão.

Os critérios de inclusão e exclusão estão diretamente relacionados com a generalização dos resultados. Uma das formas de tornar a generalização mais ampla é desenhar estudos com critérios de inclusão e exclusão menos restritivos, os chamados ensaios clínicos práticos ou pragmáticos (10). Assim, os pesquisadores podem basear suas análises em amostras mais representativas dos pacientes encontrados na rotina de atendimentos. Estes ensaios são comumente utilizados em estudos de doenças mais prevalentes e de pior prognóstico (3) e considerados de maior utilidade no âmbito da saúde pública e na prática clínica (10). Já, quando os critérios de inclusão e exclusão são excessivamente restritivos, as amostras resultantes são tão “especiais” que fortuitamente se encontrará um paciente elegível na prática clínica. Nestes ensaios, classificados como explanatórios ou homogêneos, a “superseleção” de participantes torna, muitas vezes, os resultados não-generalizáveis (11). Uma prática frequente é a seleção de pacientes de alto risco para tornar a pesquisa factível quando o desfecho é raro ou devido à maior probabilidade de mostrar benefícios, porém os resultados serão limitados apenas a esta classe de pacientes. Uma forte crítica aos ensaios clínicos randomizados é justamente a sua validade externa, principalmente em estudos da indústria farmacêutica. Uma sugestão feita por Rothwell (12) é a de que se inclua na publicação dos resultados uma seção intitulada “Para quem estes resultados se aplicam?”.

Os critérios, de inclusão e exclusão, devem ser baseados no objetivo do estudo, com suporte na literatura ou devidamente justificadas. Os comitês de ética questionam a simples exclusão de estrangeiros, por exemplo, apenas para facilitar a condução da pesquisa. Se estes são pacientes que podem ser tratados, então também podem ser recrutados.

Grupo controle

A essência de um estudo experimental é a realização do experimento e a análise de seus resultados. Porém, para analisar os efeitos do experimento, normalmente é conduzido um grupo-controle para posterior comparação, mas nem sempre este é necessário. Por exemplo, para a primeira administração da penicilina não foi utilizado nenhum grupo-controle, o efeito foi consideravelmente diferente do comum e o controle foi fornecido pela experiência dos casos passados. Mas, posteriormente, foram realizados estudos controlados para o uso da penicilina em situações onde a infecção não era tão grave. No entanto, tais inovações são muito raras e a maioria dos avanços é pequena. Não se pode afirmar que um novo tratamento é eficaz a partir de um único paciente, além do que, a vantagem do novo tratamento pode não ser grande. É necessário comparar os efeitos do novo tratamento com um grupo de pacientes que não o recebeu, um grupo-controle.

O grupo-controle deve ser comparável ao grupo experimental em todos os aspectos, desde a gravidade do prognóstico da doença até os cuidados e o local de tratamento. A melhor forma de fazer isso, e também a mais confiável, é por meio da distribuição aleatória dos sujeitos que irão compor os grupos.

Na proposta de um ensaio, normalmente já se tem uma clara ideia de como será a intervenção e como será testada, mas qual tratamento o grupo-controle deverá receber costuma ser mais discutível. Conforme dito anteriormente, o tratamento do grupo-controle deve ser semelhante ao tratamento do grupo experimental, mesmo que essa semelhança seja artificial, garantido, assim, o cegamento. Quando não há um tratamento atual disponível, o grupo-controle pode ser tratado por um placebo, ou seja, um tratamento simulado. Porém, quando há um tratamento disponível, a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial (13), diz que:

Os benefícios, riscos, encargos e eficácia de uma nova intervenção devem ser testados comparativamente com as melhores intervenções atuais comprovadas, exceto nas seguintes circunstâncias:

- O uso de placebo, ou o não tratamento, é aceitável em estudos onde não existe intervenção atualmente comprovada; ou

- Por razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas, o uso de placebo se faz necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e quando os pacientes que receberem placebo ou nenhum tratamento não estiverem sujeitos a qualquer risco de dano grave ou irreversível. Extremo cuidado deve ser tomado para evitar o abuso desta opção.

Estas exceções foram adicionadas após muitos protestos por parte de pesquisadores que querem realizar ensaios onde o melhor tratamento existente é muito caro como, por exemplo, um estudo de HIV na África. Além disso, em algumas situações o uso de placebo é considerado eticamente inadequado como, por exemplo, em um ensaio de vacinação com uma injeção de solução salina. Independente do tratamento, qualquer ensaio precisará de justificativas consistentes, principalmente quando houver mais de um tratamento controle disponível.

Consentimento informado

Os participantes da pesquisa devem consentir sua participação no estudo, ou seja, os pesquisadores precisam da permissão daqueles a serem recrutados. De acordo com a resolução CNS 466/2012 (14), o documento de consentimento é chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual deve convidar os potenciais sujeitos de pesquisa e informar (i) que eles estão participando de um trabalho de pesquisa com uma duração declarada; (ii) o propósito e os objetivos da pesquisa; (iii) os procedimentos que serão seguidos, quais tratamentos são experimentais e quais são as alternativas existentes; (iv) os riscos e benefícios potenciais associados a sua participação; e (v) que sua participação é voluntária e que a não participação ou desistência após o ingressar no estudo não implicará em nenhum prejuízo para o participante.

Além da forma escrita, essas informações de consentimento também podem ser transmitidas via oral ou em forma de vídeo, em linguagem clara e simples (inconfundível e honesta). Porém, em ambos os casos, deve haver também um termo impresso, cuja cópia deve ser entregue aos participantes. Estes termos não costumam ser fáceis de serem escritos e os comitês de ética em pesquisa geralmente gastam muito tempo revisando-os (2).

ESTUDOS CEGOS

Sempre que possível, os ensaios devem tentar empregar o “cegamento” na alocação dos tratamentos (2), isto é, pesquisadores e/ou participantes do estudo (inclusive pessoas em contato com eles) não devem saber para qual grupo o participante foi alocado. Em um estudo randomizado, o “cegamento” é tão importante quanto a randomização, pois protege o estudo de diferenças resultantes de aspectos associados ao tratamento, mas que não fazem parte da intervenção (8).

O “cegamento” previne certos vieses que podem afetar a alocação, a avaliação ou a adesão, podendo ocorrer devido a efeitos subconscientes. O conhecimento do paciente sobre a designação do tratamento pode afetar a adesão ao regime terapêutico e enviesar percepções de sintomas, comprometendo a avaliação do desfecho, por exemplo, através de uma crença de que determinado tratamento é melhor ou pelo desejo de corresponder às expectativas. No entanto, a avaliação de um observador pode ser afetada por saber qual tratamento um paciente está recebendo, principalmente em ensaios com um grupo placebo.

É preferível que nem o participante nem o avaliador saibam qual tratamento foi alocado, mas, para tanto, os tratamentos devem ser indistinguíveis para ambos. Segundo Rothman et al. (2) o mais importante é manter o avaliador “cego”, especialmente se a avaliação do desfecho for subjetiva (p. ex., diagnóstico clínico). No entanto, é comum somente o paciente ser “cegado”, pois, em algumas intervenções, é impossível o profissional clínico não ter conhecimento do tratamento, por exemplo, se a intervenção é uma cirurgia.

Uma forma de manter o avaliador e o participante “cegos”, quando não há nenhum tratamento ativo, é usando um tratamento simulado, um placebo. Por exemplo, comprimidos de placebo devem ser idênticos (em aparência e sabor) aos do tratamento ativo, mas ser farmacologicamente inativo. Assim, é possível, em algumas situações, tornar os tratamentos indistinguíveis, evitando efeitos psicológicos, conhecidos como “efeito placebo”. No trabalho de Huskisson 1974 (15), foi realizado um ensaio de analgésicos onde três drogas foram comparadas com um placebo, mas, além disso, cada comprimido (incluindo o placebo) foi fabricado em quatro cores. Descobriu-se que, estranhamente, placebos vermelhos eram tão eficazes quanto os medicamentos ativos.

Outra forma de cegamento, quando dois tratamentos distintos devem ser comparados, é utilizar dois placebos, ou seja, dar a cada grupo dois medicamentos: um ativo e um placebo semelhante ao tratamento alternativo. Por exemplo, para comparar um gel com um creme, um grupo recebe o gel ativo e um creme placebo e o outro grupo recebe um creme ativo e um gel placebo. Já para tratamentos que costumam ser aplicados em doses que variam de paciente a paciente o melhor a fazer, para manter o cegamento, é mudar também a dose do placebo (8).

O estudo em que apenas um dos dois (avaliador ou paciente) desconhece o tratamento é chamado de ensaio cego. Quando o pesquisador e o paciente são “cegados” os ensaios são conhecidos como duplo-cego. O estudo em que, além do pesquisador e paciente serem “cegados”, aquele que faz a alocação desconhece qual tratamento é qual (estando previamente codificados) pode ser descrito como triplo-cego (2). Os dados também podem chegar ao estatístico codificados. Assim, o analista dos dados também é considerado “cego”, desconhecendo qual grupo é experimental ou controle. Os resultados são otimizados se o grau máximo de “cegamento” é atingido, mas os pesquisadores devem descrever detalhadamente como isso será feito, especificando quem será “cegado”.

ESTUDOS RANDOMIZADOS

A randomização, ou alocação aleatória, é um método para selecionar os indivíduos elegíveis para o estudo e dividi-los em grupos, de tal forma que os grupos não sejam afetados pelas características dos participantes. Para conseguir esta imparcialidade entre os grupos, atribui-se a todos os indivíduos uma probabilidade igual de pertencer a um grupo, ou seja, todos os participantes possuem chances iguais de pertencer ao grupo intervenção. Por exemplo, em ensaios 1:1, onde o número de sujeitos é igual nos dois grupos, a probabilidade de pertencer ao grupo um ou dois é de 0,5 para todos os pacientes. Já em ensaios 1:2, por exemplo, a probabilidade de um sujeito pertencer ao grupo um é de 0,33 e de pertencer ao grupo dois é de 0,67, para todos os pacientes. Assim, eventuais diferenças entre os grupos podem ser atribuídas ao acaso.

A randomização é geralmente aceita como a melhor maneira de lidar com preocupações sobre vieses por características basais não mensuradas e por possíveis manipulações pela equipe na

alocação do tratamento. Quando a alocação aleatória é satisfeita, as diferenças entre os grupos devido a fatores não mensurados podem ser consideradas aleatórias e serem tratadas com procedimentos estatísticos padronizados. Assim sendo, sua magnitude diminui à medida que aumenta o tamanho de cada grupo.

Nos ensaios randomizados, os indivíduos a serem estudados são distribuídos de forma aleatória entre os grupos de estudo. Qualquer estudo experimental que compare grupos pode ser randomizado, independente da unidade estudada: humanos, animais, células, etc. Assim como a randomização pode ser usada para designar indivíduos aos grupos, podem-se designar intervenções a grupos já pré-definidos (randomização de *clusters*).

Por que randomizar

Os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) são considerados o “padrão ouro” na avaliação de novos tratamentos (16,17), e há três razões para isso: 1^a) é possível avaliar a diferença entre os tratamentos de forma imparcial; 2^a) a randomização facilita o cegamento do tipo de tratamento alocado; e 3^a) viabiliza o uso de testes estatísticos (baseados na teoria da probabilidade).

A randomização não garante que os grupos serão idênticos, mas permite calcular a probabilidade de acontecer uma diferença entre os grupos devido ao acaso, imaginando, *a priori*, que os tratamentos estudados têm efeitos equivalentes. Logo, não é necessário que os grupos sejam divididos exatamente com o mesmo número de pacientes com bom ou mau prognóstico, mas que a probabilidade de alocação seja feita independentemente do prognóstico, além de que o padrão de avaliação das respostas seja igual para todos os tratamentos. Dessa forma, pode-se concluir que quaisquer diferenças observadas entre os grupos são devidas às diferenças dos tratamentos por si só, independente das diferenças entre os indivíduos.

Sem randomização as comparações dos tratamentos podem ser prejudicadas, conscientemente ou não, pela seleção dos participantes com uma característica específica para receber um tratamento particular. A randomização reduz as fontes de viés em comparação aos estudos não randomizados, apesar de ainda estar suscetível a erros (17).

Devem ser evitados métodos como a alocação sistemática que alterna os sujeitos em grupo (A

B A B...) conforme chegada, ou o uso de critérios como, por exemplo, a data de nascimento ou data de inscrição no estudo (data X = A, data Y = B). Embora este sistema de alocação aparentemente ser imparcial, os problemas surgem com o decorrer do estudo. Pessoas com conhecimento do sistema podem acabar induzindo a seleção e modificando a estrutura da pesquisa, mesmo que inconscientemente ou por motivos altruístas. Por estas razões, a alocação sistemática não é recomendada, a menos que realmente não haja alternativa (18).

Como randomizar

A maneira mais comum e simples de randomizar é o uso de métodos físicos. Por exemplo, pode-se determinar a qual grupo o paciente será alocado com uma moeda (cara-experimental e coroa-controle). Mas como evitar que o pesquisador jogue a moeda novamente quando não gostar do resultado? Nestes processos, não há garantias de que a distribuição será feita corretamente. Por estas razões, a randomização deveria ser centralizada, independente do pesquisador, ou determinada com antecedência, produzindo uma lista de alocações antes de recrutar os pacientes.

Porém, em grandes ensaios, métodos físicos de randomização costumam ser uma tarefa árdua. Uma alternativa é o uso de tabelas com números pseudoaleatórios, gerados por um programa de computador. Por exemplo, na tabela, pode-se escolher um ponto de partida aleatório (jogando dados ou sorteando por outro método similar) e, em seguida, elaborar a lista de alocações por números pares ou ímpares (par-experimental e ímpar-controle). Bland (19) apresenta outros exemplos. Além das tabelas, já é possível encontrar diversos programas de computadores para realizar a randomização, Bland et al. (18) cita alguns deles.

Finalizada a lista de alocações (preparada por alguém que não estará envolvido no recrutamento), o pesquisador deverá ser informado a cada caso e não por uma lista aberta (onde há informações sobre o tratamento do próximo paciente). Tem sido demonstrado que as diferenças nos resultados entre os grupos de tratamento são consideravelmente maiores em ensaios em que a lista de alocações é aberta (18). O importante é manter o sigilo destas informações, sendo que isso pode ser feito por meio da comunicação do tratamento por telefone (a cada caso) ou por envelopes (numerados, opacos e devidamente lacrados), para que não haja alterações manuais, uma vez que existem casos

atestados de pesquisadores segurando envelopes em uma lâmpada, a fim de ler o que está escrito dentro. Embaralhar envelopes em uma caixa, por exemplo, não é uma boa ideia, pois impossibilita a auditoria. Uma forma de manter o controle da randomização, além das auditorias, é verificar se a distribuição de variáveis como a idade, o sexo e os prognósticos são semelhantes em cada grupo de tratamento.

Tipos de randomização

Existem diferentes tipos de randomização, tais como: simples, em bloco, estratificada, minimização, entre outras. A randomização simples para dois grupos de tratamento, por exemplo, equivale a jogar uma moeda, cara ou coroa. No entanto, este método não garante nenhum balanceamento entre os grupos. Para tanto, outras técnicas com objetivos específicos podem ser utilizadas.

A. Randomização em blocos

Para manter o número de pacientes em cada grupo semelhante durante todo o período de recrutamento, pode-se utilizar a randomização em blocos. Por exemplo, blocos de quatro pacientes em dois tratamentos (A e B), assim há seis formas diferentes de alocação: (AABB), (BBAA), (ABAB), (BABA), (ABBA) ou (BAAB). Sorteando-se uma destas seis formas para a alocação de quatro pacientes, o total dos grupos não poderá diferir em mais de dois, em qualquer momento do ensaio.

Nestes tipos de randomizações, o melhor é que o mínimo de pessoas saiba como a sequência foi construída, para evitar que o avaliador, por exemplo, faça deduções. Por estas razões, blocos de 20 ou mais são preferidos, principalmente em grandes ensaios, pois as sequências são praticamente impossíveis de adivinhar, sendo necessário um computador para produzi-las.

B. Randomização em estratos

Na randomização simples, ou mesmo em blocos, os grupos podem se diferenciar pelo acaso. Ou seja, não há garantias de que características como, por exemplo, gênero e idade sejam bem distribuídas. Para evitar essa situação, utiliza-se a randomização estratificada, que visa equilibrar as características mais importantes entre os grupos, garantido a homogeneidade destas.

O objetivo da randomização em estratos é manter os grupos semelhantes o máximo possível,

principalmente em relação às variáveis que são fortes prognósticos. Para tanto, é produzida uma lista de recrutamento para cada estrato, de modo a obter números semelhantes de voluntários de cada estrato em cada tratamento. Por exemplo, em um ensaio com dois tratamentos para câncer de mama um dos critérios de estratificação pode ser a entrada, ou não, na menopausa, ou seja, duas listas de números aleatórios são necessárias, uma para cada grupo.

A randomização estratificada pode ser estendida para duas ou mais variáveis de estratificação. No entanto, deve-se tomar cuidado para que os subgrupos produzidos não sejam muito pequenos. Adicionalmente, também podemos utilizar a randomização em blocos, para cada estrato, garantindo o equilíbrio dos tratamentos durante todo o período de recrutamento (18).

C. Minimização

Em pequenos estudos, com diversas variáveis importantes para o prognóstico, a alocação aleatória pode não proporcionar o equilíbrio adequado entre os tratamentos e, além disso, a alocação estratificada pode não ser viável. Em tais estudos, é possível atingir o equilíbrio entre os tratamentos com o uso de uma técnica chamada de minimização.

A minimização é baseada na ideia de que o próximo paciente a entrar no ensaio, tem maior probabilidade de receber o tratamento que irá minimizar o desequilíbrio entre os estratos dos grupos. Assim, é importante especificar no protocolo quais variáveis prognósticas serão usadas e como devem ser consideradas. Bland et al. (18) apresenta um exemplo detalhado para o uso desta técnica.

Estudos não randomizados

Alguns estudos têm comparado novos pacientes, que estão recebendo um novo tratamento, com pacientes que já foram tratados com outro tratamento (controle histórico). Estes estudos não são ECR, pois os pacientes não foram alocados de forma aleatória. Além disso, um controle histórico pode diferir dos atuais pacientes de várias maneiras, e conseqüentemente, não fornece uma comparação imparcial.

ADESÃO AO PROTOCOLO

A qualidade de um estudo experimental depende da adesão ao protocolo, tanto dos pacientes como dos pesquisadores. Se um número significativo de participantes do estudo não receber a respectiva intervenção alocada, for perdido durante o seguimento ou mal conduzido o resultado do ensaio tende a ser enviesado a credibilidade e o poder estatístico poderão estar fortemente comprometidos. Como, por exemplo, no ECR GISSI-3 em que 57% dos pacientes randomizados para o grupo-controle receberam nitrato (20).

O ideal é maximizar o acompanhamento e a adesão dos participantes no estudo. Para tanto, o investigador deverá escolher estratégias que aumentem a adesão dos participantes. Uma opção é simplificar a intervenção, causando o menor incômodo possível ao participante. É interessante que o pesquisador identifique se o participante esta aderindo adequadamente à intervenção. Estratégias como registros diários, contagens de pílulas, dispensadores automáticos de comprimidos e níveis metabólicos, por exemplo, podem ser úteis. Para uma melhor adesão ao plano de consultas e medições do estudo o pesquisador pode explicar o ensaio para o paciente; ligar um dia antes das consultas; não deixá-lo esperando por muito tempo, combinando um horário específico, fornecer os resultados dos exames; entre outros, manter um bom relacionamento com o paciente. Outra maneira é ter um período pré-ensaio, onde todos os pacientes inicialmente são incluídos no grupo placebo. Depois de certo tempo, os participantes que seguiram adequadamente a intervenção são randomizados cegamente para continuar tomando placebo ou começar a tomar o medicamento ativo. Essas estratégias podem ajudar a aumentar a adesão e o poder no final do estudo (8). Ainda assim, possíveis violações e desvios do protocolo devem ser cuidadosamente analisados.

CONCLUSÃO

Um estudo experimental deve ser detalhadamente planejado. No projeto da pesquisa devem constar todas as etapas do ensaio, desde

a forma de recrutamento e randomização até os procedimentos finais. Os protocolos devem ser revisados e aprovados por um Comitê de Ética Institucional que tem por objetivo avaliar a justificativa científica para a realização do estudo, a qualificação dos investigadores, a adequação da documentação, os critérios de recrutamento e segurança dos participantes. Existem diversos documentos que auxiliam este planejamento: a Resolução CNS 466/2012 (14); a Norma Operacional CNS 001/2013 (21); o documento da Academia Brasileira de Ciências, sobre rigor e integridade na pesquisa científica (22); a Declaração CONSORT (23), que tem o objetivo de padronizar e normatizar os ECR; a Declaração de Helsinki (13), que rege os princípios éticos da conduta da pesquisa médica; entre outros. Qualquer ensaio clínico que se afaste desses princípios deve ser muito bem justificado. Além

de regulamentados, os estudos experimentais realizados em seres humanos também devem ser cadastrados no registro brasileiro de ensaios clínicos (24). Também se recomenda o cadastro do projeto no *Clinical Trials* (25,26).

É importante lembrar que, na conclusão do ensaio, Conforme a Declaração de Helsinki (13), os participantes têm o direito de serem informados sobre os resultados obtidos no estudo. Além disso, todos os pacientes devem compartilhar dos benefícios que decorrem do ensaio, ou seja, deve ser disponibilizado o acesso à intervenção identificada como benéfica. Claro que isto nem sempre é possível como, por exemplo, em tratamentos de condições agudas. No entanto, estas informações devem constar no TCLE, inclusive a forma de administração e financiamento do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Nunes LN, Camey AS, Guimarães LSP, Mancuso ACB, Hirakata VN. Os principais delineamentos na Epidemiologia. Revista HCPA. 2013;33(2):178-83.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Epidemiologia moderna. 3rd ed. Artmed; 2011.
- Coutinho ESF, Huf G, Bloch KV. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2003;19(4):1189-93.
- Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2001.
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Karlberg JPE, Speers MA. Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. 2010. Publisher: Karlberg, Johan Petter Einar. ISBN 978-988-19041-1-9
- Desch S, Eitel I, Waha S, Fuernau F, Lurz P, Gutberlet M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. Trials 2011;12:204.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica. 2nd ed. Artmed; 2003.
- Domanski M, Pocock S, Bernaud C, Borer J, Geller N, Revkin J, et al. Surrogate endpoints in randomized cardiovascular clinical trials. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2011; 25:411-3.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003;290:1624-32.
- Coutinho M, Avezum A, Rassi Junior A, Mesquita ET, Marin Neto JA. Validade externa ou até onde posso generalizar os resultados de um estudo clínico para a prática clínica. Rev SOCERJ, 2003;6(4):244-6.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results of this trial apply? Lancet. 2005;365(9453):82-93
- WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>.
- Resolução CNS 466/2012 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
- Huskisson, EC. (1974) Simple analgesics for arthritis. BMJ;4:196-200.
- Mills E, Chan AW, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis, and presentation of crossover trials. Trials. 2009;10(1):27.
- Goldenberg NA, Tripputi M, Crowther M, Abshire TC, DiMichele D, Manco-Johnson MJ, et al. The "parallel-cohort RCT": Novel design

- aspects and application in the Kids-DOTT trial of pediatric venous thromboembolism. *Contemp Clin Trials*. 2010;31(1):131-3.
18. 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.
 19. Bland JM. (2000) *An Introduction to Medical Statistics*, 3rd ed. Oxford University Press, Oxford.
 20. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343(8906):1115-22.
 21. Diretrizes, Normas e Leis em Pesquisa em Saúde [Internet]. Brasil: UFRGS [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.ufrgs.br/bioetica/diraber.htm>.
 22. Rigor e Integridade na Condução da Pesquisa Científica [Internet]. Brasil: Academia Brasileira de Ciências [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-4311.pdf>.
 23. The CONSORT Statement [Internet]. [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
 24. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde [updated 2013 Nov 20]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>.
 25. Clinical Trials (a) [Internet]. [updated 2013 Dez 16]. Available from: <http://www.clinicaltrials.com>.
 26. Clinical Trials (b) [Internet]. [updated 2013 Dez 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov>.

Recebido: 18/11/2013

Aceito: 29/11/2013