

ENSAIOS CLÍNICOS EM DERMATOLOGIA – PARTE I

Artur César^{1,2}, Alberto Mota^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia/Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar São João EPE, Porto/Oporto, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto/Medical School, Oporto University, Portugal

RESUMO – O crescente número dos ensaios clínicos na área dermatológica exige do dermatologista a capacidade de avaliar a qualidade, compreender, e sintetizar informações de diferentes fontes para decidir sobre as estratégias terapêuticas/diagnósticas. Este artigo de educação médica contínua aborda os princípios básicos, considerados relevantes e adaptados à área dermatológica, fundamentais na interpretação dos resultados dos ensaios clínicos. A parte I deste artigo explora os diferentes desenhos de estudo e aborda o seu impacto nos resultados.

PALAVRAS-CHAVE – Ensaaios clínicos; Análise estatística; Desenho de estudo.

CLINICAL TRIALS IN DERMATOLOGY – PART I

ABSTRACT – The increasing number of clinical trials in dermatology requires from the dermatologist the ability to evaluate the quality, understand, and synthesize information from multiple sources in order to make decisions regarding the therapeutic/diagnostic strategies. This medical education article explains basic principles, relevant and adapted to the dermatology area, fundamental to an appropriate interpretation of outcomes of clinical trials. Part I of this article looks at the different study designs and their impact on results.

KEY-WORDS – Clinical trials; Data interpretation, statistical; Research design.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Novembro/November 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Artur Jorge Fernandes César
Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar São João EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
Tel.: 00351225512117
Email: arturjfc@gmail.com

Educação Médica Contínua

1. INTRODUÇÃO

Assistiu-se nos últimos anos, particularmente a partir da década de 90, a um incremento no número e qualidade dos ensaios clínicos na área dermatológica. Este facto reflete não só o desenvolvimento natural da Medicina e da indústria Farmacêutica, mas também a necessidade crescente de as decisões médicas em termos terapêuticos se alicerçarem em conclusões que derivem de observações controladas por métodos científicos e que, por esse facto, possam ser validadas e reproduzidas de forma independente. Esta necessidade, condicionada pelo carácter científico da Medicina e, também, por pressões económicas, levou ao engrandecimento da denominada Medicina Baseada na Evidência (do inglês, *Evidence-based Medicine*). Infelizmente, a má qualidade de muitos dos ensaios clínicos, a omnipresença da indústria Farmacêutica na execução dos mesmos, motivada pelos elevados custos envolvidos, aliadas à ausência de familiarização de muitos médicos, principais decisores terapêuticos, com os aspetos que devem relevar na interpretação dos resultados, são fatores que contribuem, se não forem correctamente enquadrados, para uma espécie de "Medicina Enviesada da Evidência" (*Evidence-"biased" Medicine*). Mesmo assim, é importante lembrar que a *Evidence-based Medicine* sofre de um significativo viés de selecção, na medida em que há uma tendência notória para que apenas os estudos com resultados mais expressivos ou estatisticamente significativos, tenham as suas conclusões divulgadas, enquanto muitos daqueles estudos com resultados menos significativos jamais são publicados.

Este artigo de educação médica contínua não tem por objetivo fazer uma revisão exaustiva sobre ensaios clínicos, mas abordar princípios básicos, considerados relevantes e adaptados à área dermatológica, de forma a assistir o dermatologista na interpretação dos resultados de eficácia e de segurança dos vários tipos de ensaios clínicos que são o *gold-standard* para o estabelecimento de uma relação causal entre uma intervenção e um resultado.

A parte I deste artigo explora os diferentes desenhos de estudo e aborda o seu impacto nos resultados e validade. A parte II (que será publicada no próximo número da Revista da SPDV) tem por principais objectivos explicar os métodos utilizados na análise dos dados obtidos em ensaios clínicos e o seu impacto nas conclusões de cada estudo.

No final do artigo encontram-se as definições dos termos utilizados no texto (sublinhados).

ENSAIOS EXPLORATÓRIOS

Os ensaios exploratórios visam, sobretudo, obter informação preliminar sobre a segurança e a eficácia de uma determinada intervenção e aferir o intervalo posológico mais adequado para posterior avaliação. Tendem a ser relativamente pequenos e pouco rígidos, nomeadamente no que respeita à ocultação ou à aleatorização. Estes ensaios dividem-se em ensaios de fase I e de fase II¹.

1.1. Ensaio de fase I

Não avultam os ensaios clínicos de fase I reportados no âmbito da Dermatologia. Com os mesmos pretende-se, principalmente, avaliar parâmetros farmacocinéticos e alguns efeitos farmacodinâmicos, maioritariamente adversos, de produtos tópicos aplicados em voluntários sãos ou, mais infrequentemente, em doentes.

No caso dos **estudos farmacocinéticos** (o que "o organismo faz ao fármaco") é de realçar a importância da denominada barreira cutânea, constituída, sobretudo, pelo envelope cornificado do estrato córneo e pelos lípidos intercelulares que têm origem nos corpos lamelares do estrato granuloso. O grau de penetração do fármaco é muitas vezes avaliado na presença e na ausência do estrato córneo (o qual pode ser "eliminado" pelo método do *stape-stripping*, por exemplo) ou sob oclusão (esta aumenta a permeação do fármaco por incrementar a separação dos corneócitos). A microdialise é um dos métodos usados para determinar a concentração do fármaco na derme após a aplicação tópica. O uso de substâncias radiomarcadas é outro método alternativo para o estudo da penetração transcutânea de fármacos.

Em relação à **farmacodinamia** (o que "o fármaco faz ao organismo") avalia-se, em particular, a aceitabilidade e a tolerabilidade da formulação tópica, em termos de efeitos irritativos ou alérgicos. Para tal recorre-se a métodos de avaliação subjectiva (escalas de eritema, infiltração e descamação, por exemplo) e a outros mais objectivos, tais como testes epicutâneos (*patch*), colorimetria (avalia o eritema) e fluxometria por laser *Doppler* (avalia a hiperemia e o fluxo vascular em geral). Na avaliação do impacto da formulação tópica na integridade da barreira cutânea, recorre-se a testes como a medição da perda transepidermica de água (evaporímetro e câmara ventilada) ou do grau de hidratação dos corneócitos (corneometria por capacitância eléctrica), na ausência e após a aplicação de agentes potenciadores da penetração química transcutânea, tais como o dimetilsulfóxido

Educação Médica Contínua

(DMSO) e o laurilssulfato de sódio. Outro teste com interesse na avaliação da barreira cutânea é o da resistência à aplicação de bases (avalia o grau de lesão da barreira após a aplicação de hidróxido de sódio, em particular). Contudo, alguns autores questionam a correlação entre a medição da perda transepidermica de água e a permeabilidade da barreira cutânea. Por vezes, métodos mais invasivos, como a biópsia cutânea, tornam-se necessários para se determinarem os níveis intracutâneos de marcadores inflamatórios e de indicadores da diferenciação ou proliferação celulares, nomeadamente através da citometria do fluxo e do RT-PCR, entre outros. Outro exemplo clássico na Dermatologia é o recurso ao teste da vasoconstricção de McKenzie para aferir a potência *M* de novos corticosteróides tópicos. Este teste é dos poucos **marcadores substitutivos** (*surrogate markers*) validados para o estudo de bioequivalência das formulações tópicas de corticosteróides, nomeadamente de medicamentos genéricos, uma vez que tais marcadores faltam para a avaliação de outros tópicos. Quando se pretende apenas uma acção local, as concentrações plasmáticas mensuráveis do fármaco após a sua aplicação tópica, as quais traduzem a sua absorção sistémica significativa, podem ser consideradas indesejáveis. É o caso, por exemplo, dos imunossuppressores que atuam por inibição da calcineurina, nomeadamente o tacrolimus e o pimecrolimus, usados no tratamento da dermatite atópica. Neste caso os estudos de fase I avaliam as concentrações plasmáticas e a **área sob a curva concentração-tempo** (AUC ou *Area Under the Curve*), após a aplicação de várias concentrações do fármaco em 100% da superfície corporal.

Quando controlados por **placebo**, o que é infrequente, a maioria dos estudos de fase I recorre ao mesmo voluntário para testar o produto activo e o seu controlo, isto é o controlo é maioritariamente intra-sujeito, o que reduz os custos envolvidos.

1.2. Ensaio de fase II

Pretende-se que estes sejam os primeiros estudos clínicos exploratórios, mas controlados, envolvendo habitualmente grupos de doentes não muito numerosos, de modo a avaliar o benefício clínico da intervenção em estudo, o esquema terapêutico mais adequado e, ainda, fornecer os primeiros dados sobre efeitos laterais. Muitos dos ensaios clínicos em Dermatologia, incluindo os **aleatorizados**, incluem-se nesta definição.

Na avaliação de fármacos de aplicação tópica, um grande número destes estudos recorre ao mesmo sujeito-doente para testar o produto ativo e o seu controlo,

quer de forma sequencial no tempo (separadas por um período de lavagem ou *washout*) nos denominados ensaios cruzados, quer em paralelo, comparando, assim, uma área do tegumento cutâneo com outra homóloga contralateral (metade do couro cabeludo, hemicorpo, membro superior ou inferior, quadrante, etc.). Esta metodologia oferece várias vantagens, nomeadamente um menor número de doentes a recrutar para se obter a mesma potência estatística, menor heterogeneidade da população em estudo e uma melhor adequação do estudo ao carácter ondulante que caracteriza o curso de várias dermatoses crónicas, isto é as que evoluem por períodos de agudização e de remissão, no caso específico do desenho dos **ensaios cruzados**. Contudo, vários problemas se colocam com esta abordagem, em particular éticos, pois o doente não está a receber de forma homogénea no tempo e no espaço um tratamento alegadamente adequado, pelo que estes estudos deverão ser reservados para avaliações de curto prazo. Por outro lado, o número de abandonos tende a ser maior, devido a uma menor aceitação destes métodos por parte dos doentes, o que se poderá reflectir de forma relevante no processamento dos dados. Há, ainda, a considerar a possibilidade de ocorrer contaminação cruzada entre as áreas sob comparação e de possíveis efeitos sistémicos confundirem os resultados. No caso dos **ensaios cruzados**, o denominado período de lavagem pode não ter uma duração suficiente para atenuar os efeitos da intervenção anterior, o que compromete a análise comparativa. Acresce que estes estudos impõem a reunião de certas condições, nomeadamente a necessidade de um carácter simétrico da dermatose em estudo e que os critérios de avaliação da eficácia sejam mais adequados a alterações de curto prazo na evolução da doença, situação que promove o recurso a critérios e **marcadores substitutivos**.

ENSAIOS CONFIRMATÓRIOS

Por oposição aos ensaios exploratórios previamente descritos, os ensaios confirmatórios, são executados numa fase mais avançada da avaliação de uma determinada intervenção com o intuito de confirmar a eficácia e a segurança.

1.3. Estudos de fase III

Consideram-se estudos confirmatórios, controlados e **aleatorizados**, que envolvem um maior número de doentes e um período de tempo superior aos

Educação Médica Contínua

estudos de fase II. Contudo, em Dermatologia, a clara distinção entre estudos controlados de fase II e III nem sempre é possível, dado o número restrito de doentes envolvidos nos estudos, o período de avaliação ser muitas vezes relativamente curto e, por esse motivo, o recurso a critérios e **marcadores substitutivos** ser frequente. Por outro lado, há situações em que o recrutamento de doentes para a realização de estudos de fase III é muito difícil, dada a baixa incidência da doença, como é o caso da necrólise epidérmica tóxica.

1.3.1. Objectivos e desenho do estudo

Os ensaios de fase III devem pré-definir claramente o(s) critério(s) ou objectivo(s) primário(s) e secundário(s) de eficácia, os quais devem ser preferencialmente pouco numerosos, para não aumentar o número de fatores de confundimento, isto é devem definir de forma estruturada a questão-problema principal que o ensaio visa responder. No entanto, por vezes é necessário definir múltiplos objectivos para uma avaliação cabal da eficácia em dermatoses multifacetadas, como é o caso da acne, na qual coexistem lesões comedónicas, inflamatórias e cicatriciais, por exemplo. Numa doença crónica, em que a cura não é expectável num horizonte temporal curto, é muito importante definirem-se com precisão os **critérios, objetivos e metas de curto, médio e de longo prazo**. Os de longo prazo são particularmente importantes no contexto de uma doença crónica que evolui por surtos, uma vez que traduzem, geralmente, a manutenção da remissão ou da melhoria clínica, enquanto os de curto ou médio prazo reflectem, sobretudo, a proporção de doentes que alcançam essa mesma melhoria ou remissão.

Os objectivos do estudo determinam qual o **desenho de estudo** a utilizar². Nos ensaios clínicos dermatológicos, comparativos, podemos encontrar diversos estudos de desenho clássico, como o **paralelo**, o mais comum, e o **cruzado**. O desenho de estudo mais informativo sobre a eficácia de uma intervenção é aquele que permite a comparação entre o fármaco, a terapia *gold-standard* para a patologia em causa e o veículo/placebo¹. Apesar disto, frequentemente os ensaios clínicos em Dermatologia não são desenhados com o objetivo de comparar com a terapêutica *gold-standard*, mas sim para demonstrar que o fármaco é mais eficaz que o seu próprio veículo. Isto prende-se, em parte, com as restrições em termos amostrais, já que a demonstração de superioridade em relação à terapêutica *gold-standard*, na maioria dos casos, exigiria amostras de dimensões proibitivas.

Como já referido para os de fase II, muitos ensaios

de fase III usam simultaneamente o próprio **doente-sujeito como controlo** (ver acima). Por outro lado, há situações em que o **desenho fatorial** do ensaio clínico é desejável, como é o caso da dermatite atópica e da psoríase em que, para além da abordagem terapêutica poder ser diferente na fase de remissão e de manutenção, várias intervenções simultâneas ou sequenciais de diferente natureza (fototerapia, corticosteróides, inibidores da calcineurina, dieta, etc.) podem ser relevantes no controlo da doença a médio e a longo prazo. Assim, haveria interesse em **aleatorizar** os doentes a todas as combinações possíveis de intervenções. O **desenho fatorial** é também desejável quando a formulação tópica em estudo é composta por mais do que um fármaco ativo, como são disso exemplos a associação entre dipropionato de betametasona e o calcipotriol na psoríase e do adapaleno com o peróxido de benzoílo na acne.

1.3.2. Critérios de inclusão e de exclusão

A variabilidade natural nunca pode ser completamente eliminada, mas pode ser reduzida através da definição consistente dos procedimentos do estudo e pela obtenção de um adequado tamanho da amostra^{3,4}. Entre outros aspectos, dada a grande variabilidade de expressão clínica, de extensão e de gravidade de muitas das dermatoses, os critérios de inclusão e de exclusão devem estar clara e detalhadamente definidos nos estudos para se atestar a **homogeneidade da população estudada**. Contudo, são poucos os estudos que referem o número e as razões dos doentes que, tendo sido inicialmente avaliados para participar, foram excluídos do ensaio.

Outra questão importante relaciona-se com a escassez de **standardização na categorização da gravidade ou da extensão da doença** que presidiu à inclusão dos doentes no estudo, a qual dificulta a comparação dos resultados entre diferentes ensaios para uma mesma dermatose. Por exemplo, o nevo melanocítico congénito de tipo gigante é um conhecido potencial precursor de melanoma maligno, mas é definido com base no diâmetro (>20cm), na área (>120cm²) ou no tipo de cirurgia necessária para a sua exérese (plastia com retalho), uma vez que não há uniformidade na definição utilizada nas diferentes publicações sobre o assunto.

1.3.3. Placebo

Em Dermatologia, o recurso ao placebo como controlo é quase a regra nos estudos de fase III, bem como nos de fase II, e infelizmente não avultam os estudos

Educação Médica Contínua

comparativos com os tratamentos já disponíveis para a doença, como seria o desejável. Embora considerado como o **controle padrão** por excelência, o recurso ao placebo levanta algumas questões, nomeadamente éticas, uma vez que muitas vezes o doente não está efetivamente a receber o melhor tratamento de eficácia já demonstrada. Por essa razão, um número maior de abandonos pode ocorrer no braço placebo. Contudo, o uso do placebo em Dermatologia pode ser mais aceitável do que em outras áreas da Medicina, uma vez que as doenças alvo do estudo não são geralmente muito graves, fatais ou transmissíveis, e a maior parte dos estudos são de curta duração. No entanto, a importância crescente do condicionamento da qualidade de vida do doente pela morbilidade da dermatose, desafia este aspeto.

A influência do efeito placebo nas dermatoses é indubitável. Estima-se, por exemplo, que pelo menos 20% dos doentes com psoríase experimentem melhoria com o placebo, independentemente da extensão inicial da doença⁵. Um possível factor influente no efeito placebo é a **motivação do doente** em participar no estudo em causa, facto que deveria ser sondado com mais frequência nos ensaios clínicos. Por outro lado, o tipo e a comodidade da intervenção em estudo é, também, influente na motivação, uma vez que claramente um tratamento pouco invasivo e/ou auto-administrável aumenta o interesse em participar no estudo.

Outra questão relaciona-se com a **natureza do placebo**. Nos tratamentos tópicos, a comparação é feita muitas vezes entre o produto "ativo" e o seu veículo. Acontece, porém, que o veículo da formulação tópica (creme, pomada, etc.) pode ser igualmente "ativo", nomeadamente em termos de efeito emoliente, influenciando o nível de retenção de água na pele. Este aspeto é particularmente importante em dermatoses que se acompanham, precisamente, de xerose cutânea, como é o caso da dermatite atópica, em que a deficiência de filagrina e de ceramidas, em particular, condiciona uma maior perda transcutânea de água.

1.3.4. Ocultação

Há situações em que a **ocultação** se torna difícil nos ensaios dermatológicos, nomeadamente quando se compara o placebo com um fármaco cuja eficácia se acompanha de óbvios e frequentes efeitos laterais, como é o caso da dermatite irritativa dos retinóides tópicos ou mesmo dos seus efeitos sistémicos, ou ainda quando se comparam intervenções de natureza diversa, como a fototerapia com o metrotrexato, no caso da psoríase. Nestes casos deverá explicitar-se que o

investigador que trata o doente é diferente daquele que avalia os resultados, de modo a diminuir o enviesamento resultante da influência subjectiva do investigador no sujeito avaliado.

1.3.5. Aleatorização

Nos tratamentos dermatológicos, a **aleatorização** nos ensaios clínicos ganha particular relevância, dado o facto de as dermatoses serem obviamente visíveis e do doente monitorizar a evolução da sua própria doença, o que pode introduzir subjectividade acrescida, ao mesmo tempo que dificulta a própria **aleatorização**.

Como várias doenças cutâneas são heterogéneas na sua apresentação clínica e no prognóstico, a **aleatorização estratificada em blocos** poderá ser neste caso a mais desejável para diminuir possíveis desequilíbrios na interpretação dos resultados, nomeadamente através da alocação do doente numa categoria pré-determinada (idade, género, estadio da doença, etc.), após a qual se procede à **aleatorização** num determinado braço terapêutico. É fundamental ter em conta que as diferenças demográficas (género, idade, comorbilidades associadas, etc.) podem ter impacto nas respostas ao tratamento. Por outro lado, indivíduos com dermatoses de distinta gravidade e duração podem, de igual modo, ter diferentes respostas ao tratamento. Em termos éticos, e sempre que haja a possibilidade de avaliar os resultados do ensaio num espaço de tempo relativamente curto, a **aleatorização dinâmica** deve ser a preferida. Em todos os casos, a **ocultação da aleatorização** ao investigador é importante para se evitar o **viés** de seleção⁶.

ESTUDOS DE FASE IV - FARMACOVIGILÂNCIA

Como já referido, os ensaios clínicos de fase III são muitas vezes desenhados para se obter a potência estatística necessária para demonstrar a tão pretendida eficácia, mas poderão não ser adequados para detetar diferenças no que concerne a efeitos laterais potencialmente graves, especialmente se estes forem incomuns ou mesmo raros. Os ensaios de fase IV (pós-comercialização) são assim fundamentais para aferir a **segurança e a eficácia a longo prazo**, nomeadamente detectar efeitos laterais potencialmente graves, mas de baixa incidência ou dependentes de certos polimorfismos genéticos (estudados na farmacogenética), os quais podem reformular a relação benefício/risco. Os estudos de fase IV adquirem particular relevância em dermatoses crónicas e inflamatórias, como a

Educação Médica Contínua

dermatite atópica e a psoríase, em que os doentes são submetidos a vários tratamentos de natureza diversa e durante períodos de tempo consideráveis, muitos dos quais interferem com o sistema imunológico cutâneo e sistémico. A ação sinérgica da inflamação crónica e dos tratamentos imunomoduladores pode aumentar a probabilidade de surgirem efeitos laterais relevantes. Um exemplo deste aspeto foi o **estudo de coorte** que envolveu um número considerável de doentes (n=492) e que demonstrou um aumento da incidência, dependente da dose, de cancro cutâneo não melanoma nos doentes submetidos a fototerapia PUVA⁷. Os estudos de **metanálise** (a “análise das análises”), ao compilarem e analisarem criticamente os resultados de vários estudos, podem contribuir para uma avaliação de segurança mais completa e credível. De facto, algumas questões controversas em Dermatologia, relacionadas com a segurança de alguns tratamentos sistémicos, têm sido abordadas em **estudos de coorte** e de **revisão sistematizada** ou de **metanálise**, como são disso exemplos os estudos da ausência de relação entre o uso da isotretinoína e a ideação suicida⁸ e entre o uso dos inibidores da calcineurina tópicos e o risco de cancro cutâneo e sistémico^{9,10}.

CONCLUSÕES

O médico Dermatologista na sua prática clínica diária toma constantes decisões sobre a melhor terapêutica. O que realmente importa é comparar as características individuais do doente com as de outros por ele observados no passado, ou analisados sistematicamente nos ensaios clínicos, pelo que é fundamental estar munido de uma informação credível e útil. Neste sentido o intuito da parte I deste artigo foi fornecer as ferramentas básicas necessárias na avaliação da qualidade formal da informação científica. Deve ser tomada especial atenção à fase do ensaio em avaliação, quais os seus objetivos, o desenho de estudo, os métodos de selecção adoptados e a consistência dos resultados.

Na parte II deste artigo irão ser abordados os principais métodos de avaliação dos dados e o seu processamento estatístico.

DEFINIÇÕES DE TERMOS USADOS NO ARTIGO

1. Ocultação – durante um ensaio, só o sujeito poderá desconhecer que tipo de tratamento recebeu

(ocultação **simples**) ou adicionalmente quem administra o tratamento ao sujeito (**dupla** ocultação), o investigador que avalia a eficácia e a segurança (**tripla** ocultação) e quem for responsável pela análise e estatística dos dados (**quádrupla** ocultação). A quádrupla só se justifica se quem administra o tratamento foi diferente de quem avalia a eficácia e a segurança. A **ocultação da aleatorização** impede o viés de selecção do investigador. Na ausência de ocultação, o ensaio denomina-se de **aberto**.

2. Aleatorização – processo pelo qual os sujeitos são alocados a um determinado grupo de estudo de forma aleatória. Na **aleatorização em blocos**, cada sujeito é distribuído pelos grupos de modo a que os mesmos tenham uma dimensão homogénea no final do período de recrutamento. Este tipo de aleatorização pode, ainda, ser **estratificado** em subgrupos, de acordo com critério(s) pré-definidos (idade, género, etc.). Na **aleatorização dinâmica**, a proporção de sujeitos alocados a determinado grupo altera-se com o decorrer do ensaio, de modo a que um maior número possa ser distribuído no braço terapêutico que está, entretanto, a revelar-se muito mais eficaz.

3. Variável de substituição (surrogate) – variável usada em substituição do objetivo clínico mais significativo. O seu recurso em ensaios clínicos deve-se ao facto de poderem ser mais facilmente mensuradas ou mais rapidamente alcançadas do que os objetivos principais. Os parâmetros biológicos resultantes de uma medição objetiva são indicadores ou marcadores de uma condição clínica ou de uma resposta a um determinado tratamento. A maioria são análises laboratoriais e são muitas vezes usados como variáveis de substituição.

4. Área sob a curva – parâmetro farmacocinético que corresponde à área do gráfico desenhado pela curva de concentração-tempo. Para o seu cálculo, é necessária a determinação de múltiplas concentrações plasmáticas do fármaco ao longo de um determinado período de tempo e o seu valor reflete melhor a exposição sistémica a um determinado fármaco.

5. Estudo cruzado – numa sequência aleatória, cada sujeito é submetido a cada um dos regimes terapêuticos em estudo. Na sua forma mais simplificada, o desenho de estudo cruzado 2X2, cada sujeito recebe cada um dos dois tratamentos em períodos sucessivos, geralmente separados por um período de lavagem ou *washout*.

Educação Médica Contínua

6. Estudo em paralelo – desenho mais comum dos ensaios clínicos, no qual os sujeitos são aleatorizados a receber só um dos regimes terapêuticos em estudo. Diferentes braços terapêuticos podem ser alocados a receber o fármaco em estudo em diferentes posologias, o placebo ou outro fármaco activo contra a dermatose em avaliação.

7. Estudo fatorial – ensaio que compara pelo menos dois tipos de intervenções ou tratamentos em simultâneo. O exemplo mais simples é o desenho fatorial 2X2 no qual cada sujeito é aleatoriamente alocado a um de quatro braços terapêuticos que resultam das combinações possíveis dos dois tratamentos A e B. Estes braços são: A isoladamente; B isoladamente; A e B simultaneamente; nem A nem B. Este desenho permite num só ensaio estudar mais do que uma intervenção e a possível interação entre elas nomeadamente estabelecer características de dose-resposta no uso simultâneo de dois ou mais fármacos.

8. Viés (bias) – refere-se à tendência sistemática de qualquer fator associado com o desenho, execução, análise e avaliação dos resultados de um estudo, criar um desvio das estimativas do efeito da intervenção analisada em relação ao seu valor real. O **viés de seleção** resulta da não ocultação do investigador em relação ao processo de aleatorização.

15. Estudo de coorte – estudo de um determinado grupo de sujeitos, que partilham determinada(s) característica(s) comum(s), ao longo do tempo. Em sentido lato inclui os ensaios clínicos, mas a designação é estritamente utilizada no contexto de estudos epidemiológicos observacionais.

16. Estudo de metanálise – avaliação formal dos resultados de dois ou mais estudos que avaliaram a mesma questão, aplicando métodos estatísticos.

17. Revisão sistematizada – revisão mais completa possível de toda a literatura publicada sobre um

determinado assunto, servindo muitas vezes de suporte às metanálises.

BIBLIOGRAFIA

1. Alosch M, Fritsch K, Soukup M, Wilkin J. Clinical trials and statistical analyses: what should dermatologists look for in a report? *Dermatol Therap.* 2009;22(3):199-203.
2. Clancy MJ. Overview of research designs. *Emerg Med J.* 2002;19(6):546-9.
3. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials.* 1981;2(2):93-113.
4. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet.* 2005;365(9467):1348-53.
5. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutaneous Med Surg.* 2003;7(3):185-92.
6. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med.* 1982;1(4):345-52.
7. Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 1):173-7.
8. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2005;141(5):557-60.
9. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatol Treatt.* 2010;21(3):144-56.
10. Remitz A, Reitamo S. Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(4):501-6.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. O que se entende por randomização?

- a) Seleção de um tamanho amostral adequado ao estudo
- b) Tipo de viés de seleção
- c) Alocação de uma intervenção a um grupo de indivíduos de forma aleatória
- d) Processo de ocultação da intervenção aplicada a cada indivíduo

2) Qual o desenho de estudo mais comum em Dermatologia?

- a) Cruzado
- b) Paralelo
- c) Fatorial

3) Qual das seguintes afirmações referentes ao processo de ocultação é falsa?

- a) Tem por objetivo minimizar vieses de seleção
- b) Tem por objetivo reduzir fatores de confundimento
- c) Num estudo com dupla-ocultação tanto o investigador como o indivíduo desconhecem qual a intervenção que cada indivíduo recebe
- d) Pode ser alcançada com a utilização de um placebo