



## CARDIOLOGIA BASEADA NA EVIDÊNCIA

# Como Planear um Ensaio Clínico em Cardiologia. Aspectos Fundamentais [9]

MIGUEL SOARES RODRIGUES, VICTOR M. GIL

Serviço de Neurologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal, Portugal  
Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (1): 105-118

### RESUMO

A experiência clínica acumulada resultante da observação seriada de doentes introduz enviesamento na avaliação da eficácia dos fármacos. Apenas com um ensaio clínico, se adequadamente desenhado, é possível minimizar o enviesamento e avaliar essa eficácia. No entanto, o planeamento de um ensaio clínico é a área em que a experiência clínica pode ser útil. Os autores revêm os aspectos fundamentais da metodologia dos ensaios clínicos em Cardiologia, nomeadamente as várias fases da investigação clínica em humanos, a definição da população, as formas de limitar o enviesamento, os desenhos possíveis dos estudos, as opções de aleatorização, a dimensão da amostra, os tipos de resultados e as precauções a ter no seguimento.

#### Palavras-Chave

Ensaio clínico; Cardiologia; Planeamento; Desenho do estudo

### ABSTRACT

#### How to Design a Clinical Trial in Cardiology. The Main Issues

Accumulated clinical experience, arising from consecutive observation of patients, produces biased evaluations of drug efficacy. Only properly designed clinical trials can minimize bias and evaluate drug efficacy. However, clinical experience can be useful in clinical trial planning. The authors review the main aspects of the methodology of clinical trials in cardiology, namely the different phases of clinical research in humans, definition of the population, how to avoid bias, design and randomization options, determination of sample size, outcome types, and precautions to be taken during follow-up.

#### Key words

Clinical trial; Cardiology; Planning; Trial design

### INTRODUÇÃO

O resultado de uma intervenção terapêutica depende das características da doença em questão, mas também dos testes diagnósticos utilizados, dos tratamentos potenciais, do desempenho clínico, da aderência dos doentes à terapêutica e ainda das expectativas do médico e do doente face à intervenção<sup>(1)</sup>. Este último factor leva a que a experiência clínica acumulada resultante da observação seriada de doentes introduza enviesamento na avaliação quer de novas terapêuticas quer de terapêuticas existentes aplicadas em novas situações clínicas. É, assim, extremamente difícil manter a imparcialidade, uma vez que as observações

### INTRODUCTION

The outcome of a therapeutic intervention depends not only on the characteristics of the disease but also on the diagnostic tests used, possible treatment options, clinical performance, patients' compliance with therapy, and the physician's and patient's expectations concerning the intervention<sup>(1)</sup>. A consequence of this last factor is that accumulated clinical experience arising from consecutive observation of patients produces biased evaluations of both new therapies and of existing therapies applied to new clinical situations. It is thus extremely difficult to maintain impartiality, since an individual's

individuais são limitadas e ainda por cima influenciadas pelas expectativas. Apenas os ensaios clínicos desenhados de forma adequada permitem minimizar o enviesamento. A execução de todas as fases de um ensaio clínico é uma tarefa morosa, consumidora de tempo e de recursos financeiros e humanos. No entanto, o planeamento de um ensaio clínico é a fase do ensaio em que qualquer clínico pode intervir.

### DEFINIÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO: SERÁ QUE NECESSITAMOS SEMPRE DE ENSAIOS CLÍNICOS?

Um ensaio clínico define-se como um estudo prospectivo, em humanos, desenhado para determinar a eficácia de um tratamento, procedimento cirúrgico ou regime terapêutico, administrado a doentes com uma doença específica<sup>(2)</sup>. Cada ensaio deve ter uma pergunta primária, cuidadosamente seleccionada, claramente formulada e colocada antecipadamente. Esta pergunta deve traduzir de forma prática a hipótese de investigação. Todo o desenho deverá ser feito em volta dessa questão primária e posteriormente poder-se-á adaptar o desenho para responder a outras questões clinicamente relevantes, justamente consideradas como questões secundárias.

Deve quem planeia o ensaio interrogar-se antes do mais se é necessário um ensaio clínico (*Quadro I*).

Não é ético submeter um grupo restrito de doentes aos riscos de uma intervenção terapêutica se os benefícios esperados forem escassos ou se a pergunta de investigação não for relevante para um grupo mais alargado de doentes. Por vezes, a informação que interessa não é exactamente sobre um efeito terapêutico,

#### *Quadro I* Questões prévias à delimitação de um ensaio

- Risco compensa o benefício?
- Actividade dispendiosa e consumidora de tempo – existem recursos?
- Actividade de equipa – existe equipa disponível?
- Há outra forma de responder à questão – desenhos mais eficientes que o ensaio clínico
- Há informação que não se obtém com ensaios clínicos – por exemplo efeitos terapêuticos em grupos especiais de doentes ou eventos adversos raros
- Equidistância<sup>(3)</sup>: um ensaio clínico só é aceitável se houver uma genuína incerteza por parte dos investigadores em relação aos méritos terapêuticos comparativos de cada braço do ensaio

observations are limited and are influenced by expectations. Only properly designed clinical trials can minimize bias. Carrying out all the phases of a clinical trial takes a long time and requires considerable financial and human resources. However, any clinician can participate in the planning of a clinical trial.

### DEFINIÇÃO DE A CLÍNICO TRIAL: ARE THEY ALWAYS NECESSARY?

A clinical trial is defined as a prospective study in humans designed to determine the efficacy of a treatment, whether a surgical procedure or a therapeutic regimen, administered to patients with a specific disease<sup>(2)</sup>. Each trial should have a primary question that is carefully selected, clearly formulated and specified in advance. This question should frame the research hypothesis in a practical way. The whole design should revolve around this primary question, although it can subsequently be adapted to answer other clinically relevant questions, which should be considered secondary questions.

Those responsible for planning the trial should at the outset ask themselves whether a clinical trial is in fact necessary (*Table I*).

It is not ethical to expose a small group of patients to the risks of a therapeutic intervention if the expected benefits are few or if the research question is not relevant to a larger population. Sometimes, the required information is not on a treatment effect per se, but on the characteristics and causes of a disease or on prognosis of the disease or its subtypes. This

#### *Table I* Questions to be asked before preparing a trial

- Does the risk justify the benefit?
- Are there resources available for this costly and time-consuming exercise?
- Is there a team for the necessary team work?
- Can the question be answered in another way, using a more efficient design than a clinical trial?
- Is there information that cannot be obtained by a clinical trial, such as treatment effects in specific patient groups or rare side-effects?
- Do the investigators have genuine doubts regarding the comparative therapeutic benefits of each arm of the trial (the principle of equipoise<sup>(3)</sup>)? If not, a clinical trial is not acceptable.

mas antes sobre as características da doença e dos seus determinantes, ou do prognóstico da doença ou de subtipos de doença. Esta informação pode ser obtida por um estudo observacional (sem intervenção terapêutica controlada pelo investigador), com menos riscos, com menos consumo de recursos, ainda que com limitações quanto à afirmação de superioridade comparativa de terapêuticas. Adicionalmente, existem informações que não se obtêm com ensaios clínicos (*Quadro II*).

Assim quais são as alternativas a um ensaio clínico? Por exemplo, admita-se que uma doença, com a terapêutica actualmente disponível, tenha mortalidade perto de 100 % e que um novo fármaco apresente resultados positivos em séries de casos de doentes semelhantes. O princípio da equidistância desaconselha um ensaio clínico. Assim pode colectar-se informação de uma série de doentes tratados com o novo fármaco, registados de forma consecutiva e comparar com uma base de dados histórica de doentes tratados antes desse fármaco existir (controlos históricos) ou com a taxa de sucesso conhecida para estes doentes. Taxas de sucesso relevantes do ponto de vista clínicos podem demonstrar a eficácia do fármaco sem ensaios clínicos randomizados<sup>(7)</sup>.

A situação anteriormente referida é rara em investigação clínica. Com mais frequência,

information can be obtained through an observational study, with no therapeutic intervention controlled by the investigator, with fewer risks and using fewer resources, although there will be less certainty regarding the comparative merits of different therapies. There is, moreover, information that cannot be obtained by clinical trials (*Table II*):

So what are the alternatives to a clinical trial? Let us imagine, for example, that a particular disease has a mortality rate of almost 100% with existing treatments and that a new drug has shown positive results in series of cases with similar patients. On the principle of equipoise, a clinical trial is not advisable. Data on a series of consecutively recruited patients treated with the new drug can be collected and compared with records of patients treated before this drug was developed (historical controls) or with the known success rate in the latter patients. Clinically relevant success rates can demonstrate drug efficacy without randomized clinical trials<sup>(7)</sup>.

Such cases are unusual in clinical research. A more common situation is investigation of therapies in which the time to confirm an effect, or the need to demonstrate the actual effect size, makes a clinical trial inadvisable because

#### *Quadro II*

##### Situações em que os ensaios clínicos não são adequados para responder a uma questão de investigação

Situação clínica	Exemplo.
Eventos adversos raros	<i>Stents</i> revestidos com citostáticos: a possibilidade de ocorrência de feitos adversos graves mas raros com estes dispositivos levou a que fossem obrigatórios estudos após comercialização, sob a forma de registo sistemático de eventos adversos <sup>(4, 5)</sup> .
Grupos especiais de doentes	Insuficientes renais, imunodeprimidos: exceptuando as terapêuticas para estas patologias, estes doentes são habitualmente excluídos dos ensaios em outras áreas.
Tempo para verificar um efeito	Redução do risco de ocorrer enfarte de miocárdio com descida de tensão arterial: num grupo de hipertensos, o controlo da tensão arterial leva a redução de eventos coronários. No entanto, o tempo que é necessário para verificar este efeito torna inviável um ensaio clínico para demonstrar um efeito clínico significativo <sup>(6)</sup> .
Detecção de efeitos de dimensão moderada a grande	Relação entre tabagismo e doença coronária: a redução do tabagismo por intervenções terapêuticas leva a diminuição da doença coronária. No entanto, para verificar a magnitude deste efeito seria necessário um grande número de doentes seguido durante várias décadas. Os estudos epidemiológicos são mais eficazes para responder a esta questão <sup>(6)</sup> .

#### *Table II*

##### Situations in which clinical trials are unable to provide answers to research questions

Clinical situation	Example
Rare adverse effects	The possibility of drug-eluting stents causing serious but rare adverse effects led to compulsory post-marketing surveillance in the form of systematic registries of adverse events <sup>(4, 5)</sup> .
Specific patient groups	Immunosuppressed patients and those with renal failure are usually excluded from clinical trials except for therapies for these pathologies.
A long time required to detect an effect	When testing reduction of risk of myocardial infarction by lowering blood pressure, blood pressure control leads to reductions in coronary events. However, the time needed to confirm this effect is too long for a clinical trial to demonstrate a significant clinical effect <sup>(6)</sup> .
Detecting moderate to large effects	Reducing smoking by therapeutic interventions reduces coronary artery disease. However, to measure the size of this effect, a large number of patients would have to be followed for several decades. Epidemiological studies are more efficient at responding to such questions <sup>(6)</sup> .

pretende-se estudar terapêuticas cujo tempo necessário para verificar um efeito ou a necessidade de demonstrar a verdadeira magnitude do efeito não aconselha um ensaio clínico, uma vez que este desenho se torna pouco eficiente e demasiado oneroso. Nessa circunstância um estudo epidemiológico (registo sistemático de indivíduos numa área geográfica, com vários estados de saúde inicial) permite responder a estas questões<sup>(6)</sup>. Outra possibilidade é a necessidade de estudar um efeito raro (normalmente um efeito adverso importante muito pouco frequente). A utilização de bases de dados com vários milhares de doentes (seguradoras, bases de dados de clínica geral) permite fazer estudos de caso-controlo. Nestes estudos identifica-se o efeito raro na base de dados (caso), seleccionam-se casos sem esta condição rara (controlos) e compara-se a história farmacológica de casos e controlos, obtendo-se uma medida de associação (*odds ratio*). O *odds ratio* neste caso indica a probabilidade de associação de um fármaco a um efeito adverso raro<sup>(8)</sup>. Outra possibilidade para demonstração deste efeito raro é o registo sistemático de todos os novos casos do efeito adverso raro em uso clínico (farmacovigilância), comparando-se depois a taxa de eventos ocorridos na população exposta ao fármaco, com a taxa na população geral<sup>(9)</sup>. Por fim, quando a questão de investigação é determinar os factores que contribuem para o diagnóstico exacto ou para determinar o prognóstico, utiliza-se uma forma de investigação de bases de dados de doentes conhecida como investigação diagnóstica ou prognóstica<sup>(10)</sup>.

## FASES DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos dividem-se em 4 fases<sup>(11,12)</sup>:

Fase I – primeiros testes em humanos. Utiliza voluntários saudáveis ou mais raramente doentes. São desenhados para obter informação suficiente sobre o metabolismo, farmacocinética e tolerância (efeitos adversos mais comuns relacionados com a dose utilizada) para permitir desenhar um estudo adequadamente controlado de fase II. São incluídos habitualmente menos de 100 indivíduos.

Fase II – primeiro estudo clínico controlado para avaliar a eficácia de um fármaco para uma utilização terapêutica em doentes (*proof-of-concept*). É também o primeiro estudo a estimar o risco de efeitos secundários. Trata-se

it would be inefficient and cumbersome. In these circumstances, an epidemiological study – a systematic registry of individuals in a particular geographical area in various initial states of health – would provide the required answers<sup>(6)</sup>. Another situation is when a rare effect needs to be studied, usually an uncommon but major adverse effect. Case-control studies using databases of thousands of patients, such as those from insurance companies or clinical records, can be the solution here. In such studies, patients with the effect (the cases) and patients without the effect (the controls) are identified from the records and their pharmacological histories are compared to provide a measure of association such as an odds ratio<sup>(8)</sup>. Another way to demonstrate a rare adverse effect is by systematically recording all new cases of the effect in clinical practice (pharmacosurveillance) and then comparing the event rate in the population exposed to the drug with that in the general population<sup>(9)</sup>. Finally, when the research question involves identifying factors that contribute to an accurate diagnosis or to determine prognosis, a form of research known as diagnostic or prognostic research<sup>(10)</sup>, based on databases of patients, is used.

## PHASES OF A CLINICAL TRIAL

Clinical trials are divided into four phases<sup>(11,12)</sup>:

Phase I – the first tests in humans. Healthy volunteers, or less often patients, are used. These tests are designed to provide enough information on the drug's metabolism, pharmacokinetics and tolerance (the most frequent side-effects resulting from the usual dose) to design an appropriately controlled phase II trial. The number of individuals enrolled is usually less than one hundred.

Phase II – the first controlled clinical trial to assess the efficacy of a drug for therapeutic use in patients (*proof-of-concept*). This is also the first time that the risk of side-effects is estimated. Phase II trials are typically appropriately controlled, closely monitored tests of the drug in a small population of between a few hundred and a thousand individuals. Various doses are tested (dose-ranging) and a placebo is often used for comparison, although this is somewhat controversial. Commonly used endpoints

tipicamente de um estudo adequadamente controlado, monitorizado intensivamente, que testa o fármaco numa população pequena, entre algumas centenas a um milhar de indivíduos. Testa várias doses possíveis de um fármaco (*dose ranging*) e utiliza frequentemente um placebo como comparador, embora esta opção seja controversa. Os indicadores (*endpoints*) frequentemente utilizados são a melhoria de sintomas da doença, os resultados laboratoriais ou imagiológicos, presumindo-se que esses indicadores tenham relação demonstrada com a resposta terapêutica esperada na prática clínica.

Fase III – estudos de grande dimensão (várias centenas a vários milhares de doentes), controlados, feitos após ter sido produzido alguma prova de eficácia de um fármaco. São desenhados para demonstrar o efeito terapêutico em indicadores de relevância clínica, como mortalidade ou eventos clínicos (Enfarte de Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, etc.). Espera-se igualmente que possam demonstrar os principais efeitos adversos do fármaco, sejam ou não dependentes da dose utilizada. Utilizam sempre um comparador, podendo ser um placebo ou um fármaco activo que seja o padrão terapêutica para a doença em questão. É habitualmente com estes estudos que se faz o registo do fármaco para uso humano junto das autoridades regulamentares de saúde ou que se solicita às mesmas autoridades a utilização de um fármaco já registado numa nova indicação (estudos de fase IIIb).

Fase IV – são feitos após a comercialização do fármaco e abordam a eficácia ou segurança a longo prazo. Permitem assim averiguar os resultados em doentes menos seleccionados, da prática clínica comum (efectividade), assim como os efeitos adversos raros. Normalmente não são controlados e não utilizam comparador, assumindo a forma de registo sistemático de doentes sob terapêutica.

Note-se que alguns fármacos podem transitar da fase I para fase III, como aconteceu com alguns antiagregantes<sup>(11)</sup>.

Segundo a Associação Americana da Indústria Farmacêutica, são pesquisados 10 000 compostos para originar um fármaco que termine a fase III e que seja aprovado pela

include improvement in symptoms of the disease, lab or imaging results, on the assumption that these indicators have a demonstrated relation with the therapeutic response expected in clinical practice.

Phase III – large trials (hundreds or thousands of patients), controlled, that take place when there is some evidence of a drug's efficacy. They are designed to demonstrate the therapeutic effect on clinically relevant indicators like mortality or clinical events such as myocardial infarction or stroke. They would also be expected to show the drug's main adverse effects, whether dose-dependent or not. A comparator is always used, which may be a placebo or an active drug that is the standard therapy for the disease under study. It is usually on the basis of such studies that the drug is registered with the health authorities, or in the case of an already registered drug, approval is sought to use it for new indications (phase IIIb trials).

Phase IV – these trials are performed after the drug comes to market, and analyze long-term efficacy and safety. They thus study less selected patients, such as those encountered in day-to-day clinical practice, and thereby measure effectiveness, as well as rare adverse effects. They are usually not controlled and do not have comparators, simply systematically recording patients undergoing the therapy.

Some drugs, such as certain antiplatelet medications, can pass directly from phase I to phase III trials<sup>(11)</sup>.

According to the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 10,000 compounds are investigated to produce one drug that completes phase III trials and is approved by the US Food and Drug Administration, a process that takes an average of six and a half years in the preclinical stage followed by 10 years of clinical research (phases I to III)<sup>(13)</sup>.

## DEFINITION OF THE STUDY POPULATION

The study population is a sample taken from the target or source population<sup>(14)</sup>. The source population is made up of all individuals with the disease for which the drug is intended, and the study population is selected using inclusion and exclusion criteria. As well as being

Food and Drug Administration, num processo que dura 6,5 anos na fase pré-clínica e 10 anos na fase de investigação clínica (fases I a III) <sup>(13)</sup>.

### COMO DEFINIR A POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo é uma amostra retirada da população-alvo ou população de origem <sup>(14)</sup>. Enquanto a população de origem é composta por todos os indivíduos com a doença para o qual o fármaco é destinado, a população do estudo é escolhida através de critérios de inclusão e exclusão. Além de serem representativos da população-alvo, pretende-se que exista homogeneidade entre os sujeitos do estudo e que possam ser comparados com a população de estudos similares <sup>(7)</sup>. Para tal, o diagnóstico da doença em estudo deve utilizar definições consensuais, produzidas por sociedades científicas <sup>(15)</sup> ou por estudos prévios de referência <sup>(7)</sup>. Assim, os critérios de inclusão definem a população de forma positiva, com os elementos que esta deve obrigatoriamente ter: definição operacional da doença, limites de idade definidos pelo investigador e capacidade para compreender e dar consentimento informado por escrito. Os critérios de exclusão constituem a componente negativa, as características que os doentes não podem ter, habitualmente para evitar eventos adversos ou evitar perdas no seguimento previsíveis. São critérios de exclusão comuns as comorbilidades que aumentem risco de eventos adversos ou que limitem a esperança de vida, o uso de medicamentos com interações farmacodinâmicas prováveis, a entrada em outros estudos com o mesmo ou outro fármaco de investigação e a inclusão de mulheres grávidas, em lactação ou em idade fértil sem utilização de contraceção eficaz <sup>(7)</sup>.

Para além destes princípios gerais, o investigador pode incluir nos critérios de inclusão elementos que aumentem o risco de base ter um evento do estudo, para aumentar a eficiência do estudo. O exemplo é a inclusão de doentes com várias conjugações de factores de risco vasculares, sem eventos cardiovasculares clínicos prévios, em estudos cujos indicadores sejam eventos cardiovasculares futuros <sup>(16)</sup>.

### COMO LIMITAR O ENVIESAMENTO

Existem três principais viezes a evitar nos ensaios clínicos <sup>(7)</sup>:

– o viés de selecção, em que os doentes são

representative of the target population, the sample should be relatively homogeneous and comparable to the population used in similar studies <sup>(7)</sup>. Diagnosis of the disease under study should accordingly be made using agreed definitions from professional bodies or from previous reference studies <sup>(7)</sup>. Inclusion criteria define the population positively, stipulating the requirements the study population must fulfil, such as an operational definition of the disease, age range defined by the investigators, and the ability to understand the trial and to give written informed consent. Exclusion criteria work negatively, by defining the characteristics that patients cannot have, usually to avoid adverse events or losses to follow-up. Common exclusion criteria include comorbidities that increase the risk of adverse events or that reduce life expectancy, the use of medication that is likely to cause pharmacokinetic interactions, inclusion in other studies with the same or another drug, and in women, pregnancy, lactation or lack of effective contraception if of childbearing age <sup>(7)</sup>.

Besides these general principles, the investigator can add to the inclusion criteria characteristics that will increase the risk of having one of the trial's outcomes, in order to increase the study's efficiency. An example would be the inclusion of patients with various combinations of vascular risk factors but with no previous cardiovascular events in studies whose outcomes include future cardiovascular events <sup>(16)</sup>.

### HOW TO MINIMIZE BIAS

There are three main types of bias to be avoided in clinical trials <sup>(7)</sup>:

- selection bias, in which patients are selected in a way that influences prognosis;
- information or classification bias, in which the variables are incorrectly measured in a non-random fashion, creating imbalances in the data on one therapeutic intervention compared to the other (differential bias);
- confounding bias, in which there are variables that interfere with the causal relation between the drug and the therapeutic effect.

Selection bias can be avoided at the outset,

seleccionados de uma forma que influencia o prognóstico;

- o viés de informação ou de classificação em que as variáveis são medidas de forma inadequada de forma não aleatória, criando desequilíbrios nos dados referentes a uma intervenção terapêutica em relação a outra (viés diferencial);
- o viés de confundimento (*confounding*), em que há variáveis que se interpõem na relação de causalidade entre o fármaco e o efeito terapêutico.

O viés de selecção pode ser combatido por antecipação, pela escolha adequada dos critérios de inclusão e exclusão ou por um período de rastreio (*screening*) em que se registam todos os doentes num local, para depois comparar com os que foram efectivamente incluídos no estudo, nesse local, de forma a detectar diferença entre a população de estudo e a população da «vida real». Outra possibilidade é, durante o estudo, monitorizar as características dos doentes que estão a ser seleccionados ou verificar qual é a relação entre o número de doentes esperados num centro de investigação e os que são incluídos. Dessa forma pode ser indicado aos centros as características dos doentes a serem recrutados a partir de um determinado momento do estudo ou indagar se os centros com baixas taxas de inclusão não estão a seleccionar doentes com características especiais, que possam influenciar os resultados (por exemplo, os mais novos, os mais instruídos ou apenas os do sexo masculino). Se estas precauções forem tomadas, antes ou durante o estudo, é possível evitar este tipo de viés ou pelo menos identificá-lo, discuti-lo e quantificar a sua magnitude a *posteriori*<sup>(1,7)</sup>.

O viés de informação ocorre quando se mede ou se observa de forma mais rigorosa os doentes sujeitos a uma das terapêuticas<sup>(7)</sup>. Isso ocorre por exemplo em estudos sem ocultação com anticoagulantes em que um dos fármacos obriga a controlos de coagulação periódicos, aumentando pela frequência das observações a probabilidade de identificar novos eventos<sup>(17)</sup>. Uma das formas de evitar este viés é garantir que quem avalia os indicadores não conhece as terapêuticas (avaliação cega dos indicadores) ou fazer um estudo em dupla ocultação (ver adian-te), em que ambos as terapêuticas têm

by careful choice of inclusion and exclusion criteria, or by a screening period during which all patients from a particular center are registered and subsequently compared with those from the same center who were in fact included in the trial, in order to detect any differences between the study population and the real-life population. Alternatively, the investigators can monitor the characteristics of patients who are selected, or check the relationship between the number of patients expected at a particular study center and the number who were actually enrolled. In this way centers can be told the characteristics of patients to be recruited at a particular stage of the study, or it can be seen whether centers that have low inclusion rates are selecting patients with particular characteristics that could influence the results, such as younger or better educated subjects or only males. Such precautions, before or during the study, can prevent this type of bias, or at least identify it so that it can subsequently be discussed and quantified<sup>(1,7)</sup>.

Information bias occurs when patients in one therapeutic arm are observed more closely than in the other<sup>(7)</sup>. This can happen in, for example, unblinded studies on anticoagulation therapy, in which one of the drugs requires periodic monitoring of coagulation, which because of this increased frequency of observation will increase the probability of detecting new events<sup>(17)</sup>. This type of bias can be avoided by ensuring that those responsible for assessing the indicators are unaware of which therapy is being used (blinding of indicator assessment) or by designing a double-blind trial (see below), in which both therapies have exactly the same procedures, even if some procedures are unnecessary in one arm. This option raises important ethical questions when a medical therapy is being compared to a surgical procedure<sup>(18)</sup>.

Selection bias and information bias must be considered in advance, as when the investigators fail to control them, no statistical contrivance can correct them<sup>(17)</sup>. Confounding bias, on the other hand, arises when an element that demonstrably influences prognosis, such as a drug that can be used at the discretion of the investigator, is more often associated with the drug under study than with the comparator, or vice versa<sup>(19)</sup>. As long as this element and all

exactamente os mesmos procedimentos, ainda que para uma delas estes procedimentos sejam desnecessários. Esta opção levanta questões éticas importantes quando a comparação é uma terapêutica médica *versus* uma terapêutica cirúrgica<sup>(18)</sup>.

O viés de selecção e o viés de informação têm que ser antecipados, porque quando ocorrem sem controlo do investigador não podem ser corrigidos com nenhum artifício estatístico<sup>(7)</sup>. Quanto ao viés de confundimento, surge quando um elemento que comprovadamente influencia o prognóstico (por exemplo um fármaco que pode ser utilizado à descrição do investigador) está associado com mais frequência ao fármaco de estudo que ao comparador (ou vice-versa)<sup>(19)</sup>. Desde que esse elemento e todos os factores intervenientes na resposta terapêutica tenham sido registados adequadamente, este viés combate-se, inicialmente no planeamento e posteriormente com ajustamento estatístico para a variável confundente<sup>(7)</sup>.

## DESENHO DO ESTUDO

Alguns pontos são essenciais no desenho do estudo

1. Estudos multicêntricos *versus* unicêntricos: embora se possa fazer estudos apenas num centro, a utilização de vários centros torna o recrutamento de doentes mais rápido e eficiente, para além de permitir uma maior diversidade de características dos doentes e de práticas clínicas dos investigadores, limitando o risco de viés de referência. No entanto, nos estudos multicêntricos torna-se necessário por vezes ajustar os resultados para as diferenças entre estudos (diferentes padrões assistenciais entre países ou entre hospitais de diferentes níveis). São igualmente mais dispendiosos, exigem monitorização intensiva e pode ser difícil manter a motivação para a inclusão de doentes durante um período longo de tempo<sup>(7, 12)</sup>.

2. Aleatorização: nos ensaios clínicos actuais é uma condição essencial (ver texto adiante para mais detalhes).

3. Prospectivo *versus* controlos históricos: como previamente referido, podem ser usados controlos históricos, mas a quase totalidade dos estudos é prospectiva<sup>(7, 12)</sup>. Alguns autores consideram que estudos com controlos históricos não são ensaios clínicos, designando-os por «estudos históricos prospectivos»<sup>(2)</sup>.

the factors that affect the treatment response have been properly recorded, this bias can be overcome, initially at the planning stage or afterwards with statistical adjustment for the confounding variable<sup>(7)</sup>.

## STUDY DESIGN

There are a number of essential aspects to study design:

1. Multicenter versus single-center studies: although a trial can be based on a single center, using several centers makes subject recruitment faster and more efficient, as well as providing greater diversity in patient characteristics and in investigators' clinical practices, which reduces the risk of referral bias. However, in multicenter trials it is sometimes necessary to adjust the results for differences between the centers, such as different standards of health care in different countries or in different types of hospital. They are also more expensive and require intensive monitoring, and it can be difficult to maintain motivation to recruit patients over a long period<sup>(7, 12)</sup>.

2. Randomization: this is essential in modern clinical trials (see below for details).

3. Prospective versus historical: as pointed out above, historical controls can be used, but almost all studies are prospective<sup>(7, 12)</sup>. Some authors consider that studies with historical controls are not real clinical trials but rather "prospective historical studies"<sup>(2)</sup>.

4. Blinding versus open studies: if possible, the treatments should be blinded. If either the physician or the patient does not know which treatment is being administered, this is simple blinding; if neither of them knows, this is double blinding<sup>(2)</sup>, and if the statistician who analyzes the data also does not know, this is known as triple blinding<sup>(14)</sup>. Blinding is essential in order to prevent investigators' or patients' expectations from biasing the results (information bias), but it can be difficult, or indeed unethical, if the therapies are administered in different ways, if follow-up protocols are different, or if one of the treatments is surgical<sup>(7, 18)</sup>.

5. Controlled versus uncontrolled: in phase III research, a trial is termed controlled if the drug under study is compared with a placebo or with a reference drug<sup>(2)</sup>. In some cases, common clinical practice is used for comparison, in

4. Ocultação *versus* estudos abertos: se possível deve ser feita ocultação das terapêuticas. Se o médico ou o doente desconhece as terapêuticas, trata-se de ocultação simples, se ambos desconhecem, trata-se de dupla ocultação<sup>(2)</sup>, e se o estatístico que trata os dados também desconhece é tripla ocultação<sup>(14)</sup>. Este passo é fundamental para evitar que as expectativas dos investigadores ou dos doentes enviesem os resultados (viés de informação), mas pode ser difícil ou pouco ético quando os fármacos têm diferentes formas de administração, protocolos de seguimento diferentes ou uma das terapêuticas é cirúrgica<sup>(7,18)</sup>.

5. Controlados *versus* não controlados: na fase III de investigação, designa-se um estudo como controlado quando o fármaco de investigação é comparado com placebo ou um fármaco de referência<sup>(2)</sup>. Alguns estudos optam por utilizar a prática clínica comum como comparação, sendo nesse caso estudos não controlados. Embora pragmáticos, os estudos não controlados estão mais sujeitos a enviesamento<sup>(12)</sup>.

6. Desenho paralelo *versus* outros desenhos: o desenho paralelo é aquele em que os grupos terapêuticos se mantêm, sendo estudados simultaneamente e sem que os doentes mudem as terapêuticas em análise, até ao final do estudo<sup>(2, 12)</sup>. Em alternativa pode haver cruzamento (*crossover*), em que os grupos terapêuticos trocam entre si ao fim de um tempo determinado, de forma que cada doente faz pelo menos um período de tempo de cada fármaco. Esta opção, embora permita diminuir o número de doentes da amostra, é impraticável se se prevê que um fármaco utilizado durante um período de tempo tem efeitos que se prolongam após este ser interrompido (efeito *carryover*), o que acontece na maior parte dos fármacos cardiovasculares. Tenta-se obviar essa questão com um período intermédio entre a troca, em que não se faz qualquer fármaco (*washout*), mas esse período pode ser pouco ético ou inaceitavelmente longo<sup>(2)</sup>. Por esse motivo, o *crossover* é utilizado em estudos de fase II de curta duração para obter informações de farmacocinética<sup>(12)</sup>. Uma outra alternativa ao desenho paralelo clássico é o desenho factorial, em que um grupo terapêutico está a fazer dois fármacos de investigação, dois grupos fazem apenas um deles e o placebo do outro, e o

which case the study is uncontrolled. Although more practical, uncontrolled trials are more vulnerable to bias<sup>(12)</sup>.

6. Parallel design versus other designs: a parallel design is one in which the treatment groups remain the same and are studied simultaneously, without any change in the therapies administered to patients during the study<sup>(2, 12)</sup>. Alternatively, in a crossover study, the treatment groups exchange therapies after a specific time, so that each patient takes each drug for at least a period of time. Although crossover studies can reduce the sample size, this design is impractical if the drug being tested has effects that continue after administration is suspended (the carryover effect), which is the case with most cardiovascular drugs. One possible solution is to have a period before the exchange during which patients take neither drug (the washout period), but this may need to be unacceptably long and raises ethical problems<sup>(2)</sup>. For these reasons, crossover studies are used in short phase II trials to obtain information about pharmacokinetics<sup>(12)</sup>. Another alternative to the standard parallel design is a factorial design, in which one group is given two treatments, two groups are given one each plus a placebo, and a fourth group is given two placebos, making four parallel groups<sup>(12)</sup>. This enables the interactions between the two treatments under study to be tested.

7. Superiority trials versus other types: most trials are designed to demonstrate that one intervention is better than another, with a given confidence interval. Alternatively, it can be shown that a particular treatment is no worse than another (it could be the same or better), known as a non-inferiority trial, or that it is equivalent to another (neither better nor worse) within a given confidence interval; such trials are appropriately termed equivalence trials<sup>(12, 20)</sup>.

Thus, the ideal clinical trial is prospective, multicenter, randomized, parallel, controlled (with placebo or active comparator), and double-blinded<sup>(12)</sup>. Although most will be superiority trials, the number of non-inferiority and equivalence trials is growing.

## RANDOMIZATION

Randomization is an impartial procedure by which treatments are allocated without personal

último faz placebo de ambos (quatro grupos paralelos)<sup>(12)</sup>. Permite testar interações e sinergismos entre dois fármacos de investigação.

7. Estudos de superioridade *versus* outros estudos: a maior parte dos estudos está desenhado para demonstrar que uma intervenção é melhor que outra, com um determinado intervalo de confiança. Em alternativa pode demonstrar-se que um fármaco não é pior que outro (pode ser igual ou melhor), o que se chama estudos de não inferioridade ou que é equivalente para um intervalo de confiança escolhido (não pode ser melhor nem pior), justamente considerados estudos de equivalência<sup>(12, 20)</sup>.

Assim, o padrão do ensaio clínico é o estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, paralelo, controlado (com placebo ou fármaco activo), em dupla ocultação<sup>(12)</sup>. Embora a maioria sejam ensaios de superioridade, tem vindo a aumentar a proporção de ensaios de não inferioridade e de equivalência.

## ALEATORIZAÇÃO

É definida como um procedimento imparcial, para atribuição de tratamentos a indivíduos, livre de viés pessoais, distribuindo também as variáveis concomitantes de uma forma estatisticamente aceitável<sup>(2)</sup>. Segue uma sequência previamente gerada, pelo que não é equivalente a uma escolha ao acaso.

A aleatorização é o inverso de um acto médico comum, porque os tratamentos são atribuídos sem que qualquer clínico tome decisões baseadas nas características demográficas e clínicas do doente. Só é possível se o investigador acreditar na equidistância (*equipoise*) entre tratamentos (ver texto acima) e é só por si condição imediata para um consentimento informado do doente<sup>(3)</sup>.

Existem várias formas de aleatorização<sup>(12)</sup>:

1. Simple – sequência pré-definida.

Exemplo para 20 doentes (10 doentes para cada grupo):

AAABBBBBBABBAAAAAABB;

2. Por blocos – para garantir distribuição equilibrada em cada bloco de quatro doentes (podem ser blocos de números pares maiores

bias, and the corresponding variables are also distributed in a statistically acceptable manner<sup>(2)</sup>. It follows a previously generated sequence and is thus not the same as a haphazard selection.

Randomization is the opposite of normal medical practice in that treatments are allocated without the physician basing decisions on the patient's clinical and demographic characteristics. It can only be done if the investigator believes in the equipoise (see above) of the treatments, which is an essential condition for patients to give their informed consent<sup>(3)</sup>.

There are various forms of randomization<sup>(12)</sup>:

1. Simple – a predefined sequence.

Example for 20 patients (10 patients in each group):

AAABBBBBBABBAAAAAABB;

2. Block – to ensure a balanced distribution in each block of 4 patients (or of even numbers greater than 4). This means that, if fewer subjects are recruited than expected, there will not be a larger number of patients undergoing one of the treatments, as would happen for example if in the previous example only the first 9 patients were recruited instead of all 20).

Example of blocks: AABB, BBAA, BABA, ABAB, ABBA, BAAB;

3. Stratified – a randomized sequence for each variable of prognostic importance (age-group, gender, degree of severity, etc.). This prevents differences in the distribution of treatments for each value that the prognostic factor can have, such as more men having treatment A and more women having treatment B;

4. Minimization – the sequence is successively modified to correct inequalities. This usually requires computerized algorithms and the sequence must be centralized, to be accessed by telephone or computer network;

5. Unbalanced – the sequence has a 2-to-1 distribution. This is used when the aim is to obtain more information, such as on adverse effects, on a new drug (treatment A) than on the comparator (treatment B), which is the standard therapy and its adverse effects are therefore already known.

Example: ABAABAABAABAAB

Whichever randomization method is chosen,

que quatro). Serve para evitar que, caso o recrutamento seja inferior ao esperado, não haja mais indivíduos a fazer uma das terapêuticas (veja-se o que sucederia se no exemplo anterior apenas fossem incluídos os primeiros nove doentes da sequência, em vez do total de 20).

Exemplo de blocos: AABB, BBAA, BABA, ABAB, ABBA, BAAB;

3. Estratificada – uma sequência de aleatorização para cada variável com interesse prognóstico (grupos etários, sexo ou graus de gravidade, etc.). Evita que haja diferenças na distribuição dos tratamentos, para cada valor que a variável prognóstica pode assumir, como por exemplo mais homens a fazer tratamento A e mais mulheres a fazer tratamento B;

4. Minimização – a sequência vai sendo adaptada às desigualdades. Normalmente necessita de algoritmos computadorizados e a sequência tem que estar centralizada, acessível por telefone ou Internet;

5. Não balanceada – a sequência tem uma distribuição 1 para 2. É utilizada quando se pretende obter mais informação, por exemplo sobre efeitos adversos, de um fármaco novo (tratamento A), do que do comparador (tratamento B, que por ser o padrão terapêutico já são conhecidos os efeitos adversos).

Exemplo: AABAABAABAABAAB

Seja qual for a opção de aleatorização, esta tem que estar acessível ao centro de investigação a qualquer hora. As opções mais usadas são envelopes seriados, caixas com números consecutivos (sequência no centro) ou então centrais telefónicas automáticas ou Internet (sequência centralizada)<sup>(12)</sup>.

A ocultação do processo de aleatorização (*concealed allocation*) permite minimizar viés associado ao próprio procedimento.

## DIMENSÃO DA AMOSTRA

Muitas vezes considerado pelos clínicos como o passo menos acessível do planeamento, o cálculo da dimensão da amostra é impossível sem conhecimento e razoabilidade clínica. Para encontrar a dimensão da amostra, deve ser encontrado na literatura a taxa esperada de eventos em doentes não medicados, medicados com placebo ou com fármaco padrão. A partir

it must be accessible to the investigation center at all times. The commonest methods are with serially numbered envelopes or boxes (sequencing being done at the center), or automatic telephone exchanges or the internet (centralized sequence)<sup>(12)</sup>.

Blinding the randomization process, known as concealed allocation, minimizes bias associated with the procedure.

## SAMPLE SIZE

Calculating the sample size, often considered the most difficult part of planning a study, is impossible without clinical knowledge and reasoning. It is done by finding in the literature the expected event rate in unmedicated patients and those receiving placebo or the standard treatment. On the basis of this figure, the investigator estimates the difference in the size of the clinically relevant effect between the drug under study and the comparator (placebo or active drug)<sup>(12, 21)</sup>. This estimate can be of the difference between event rates (absolute risk), relative risk, or relative risk reduction. The level of statistical significance ( $\alpha$ ) and the study power, given by  $1-\beta$ , are then defined. Common values in clinical trials are 0.05 for  $\alpha$  and 0.1 or 0.2 for  $\beta$ . From this point onwards, the formulas to be used should be discussed with a statistician or specialist publications should be consulted<sup>(12, 22, 23)</sup>.

## ASSESSMENT OF THERAPEUTIC RESULTS – ENDPOINTS AND OUTCOMES

A trial should have only one primary outcome, all other outcomes being secondary. However, each outcome can be simple (only one type of event) or composite (several associated events, such as death plus non-fatal myocardial infarction plus non-fatal stroke<sup>(24)</sup>). Another important point, especially in phase III trials, is that the outcomes should be ‘hard’ and clinically relevant. A hard outcome is one about which there is no doubt as to its occurrence. Such outcomes include death and clinical events with universally agreed definitions that are assessed by techniques with high sensitivity and specificity<sup>(12)</sup>. A clinically relevant outcome

desse valor, o clínico deve fazer uma estimativa da magnitude do efeito terapêutico com relevância clínica, entre o fármaco de investigação e o comparador (placebo ou comparador activo)<sup>(12,21)</sup>. Essa estimativa pode ser traduzida numa diferença entre taxas de eventos (diferença absoluta de risco), num risco relativo (RR) ou numa redução relativa de risco (RRR). De seguida define-se o nível de significância estatística ou alfa ( $\alpha$ ) e o poder do estudo, dado pelo valor 1-beta ( $\beta$ ). Valores habituais nos ensaios clínicos de  $\alpha$  é 0,05 e de  $\beta$  é 0,1 ou 0,2. Recomenda-se a partir desse momento a discussão das fórmulas a utilizar com um estatístico ou a consulta de publicações especializadas<sup>(12, 22, 23)</sup>.

### **AValiação DO RESULTADO TERAPêUTICO: RESULTADOS (ENDPOINTS, OUTCOMES)**

Um estudo deve ter apenas um resultado (*outcome*) primário, sendo todos os restantes resultados secundários. No entanto, cada resultado pode ser simples (apenas um tipo de evento) ou composto (vários eventos associados, como morte mais enfarte de miocárdio não fatal mais acidente vascular cerebral não fatal)<sup>(24)</sup>. Outro aspecto importante, nomeadamente nos estudos de fase III, é que os resultados sejam sólidos (*hard outcomes*) e clinicamente relevantes. Um resultado sólido é aquele para o qual não haja dúvidas sobre a determinação da sua ocorrência. Estão nesta categoria a mortalidade e os eventos clínicos cujas definições sejam consensuais e universais e cujos métodos de avaliação escolhidos tenham uma sensibilidade e especificidade elevada<sup>(12)</sup>. Um resultado clinicamente relevante é habitualmente um evento clínico, uma alteração dos sintomas da doença ou o resultado de uma escala validada. Por oposição a este último, existem os resultados substitutos ou alternativos (*surrogate*), utilizados nos estudos de fase II e que são parâmetros laboratoriais, medição de variáveis biológicas (tensão arterial, peso, etc.) ou exames de imagem que tenham uma boa correlação com eventos clínicos<sup>(12)</sup>.

O resultado deve ser escolhido considerando todo o planeamento anterior, nomeadamente a dimensão da amostra e o tempo de seguimento. Um indicador (*endpoint*) sólido, clinicamente relevante, pode não ser adequado se o número

is usually taken to mean a clinical event, a change in disease symptoms, or a particular point on a validated scale. As an alternative, the latter can be replaced by surrogate endpoints, which are used in phase II trials; these are lab test parameters, values of biological variables such as blood pressure or weight, or imaging studies that correlate well with clinical outcomes<sup>(12)</sup>.

The outcome should be selected on the basis of all previous planning, particularly sample size and follow-up time. A hard and clinically relevant endpoint may not be adequate if the number of subjects and the planned duration of the study will not allow for a significant number of outcomes. Another point to take into account is that the primary outcome should reflect the drug's mechanism of action, i.e. that the drug may prevent the occurrence of an event. For example, using overall mortality as the primary outcome in a study of implantable cardioverter-defibrillators makes no sense, because ICDs cannot prevent non-cardiovascular death. This issue arose in the DINAMIT study<sup>(25)</sup>, in which cardiovascular mortality was lower with ICDs, but overall mortality was the same in the groups with and without ICDs because of a spurious effect that resulted in higher non-cardiovascular mortality in the ICD group.

### **FOLLOW-UP**

Follow-up should be complete and losses of patients should be minimized up to the end of the trial. The longer the trial, the more care must be taken to avoid losses. A well-designed study will include interim analysis of outcomes performed at different points during the trial. This analysis should be governed by previously defined rules so that the trial can be halted if the drug under test shows a substantial treatment effect or, conversely, less effect than the comparator or significant adverse effects, as well as covering the question of futility, when after a given period the outcomes in the two groups are so similar that it appears unlikely that the remaining time and patients will be sufficient to observe a treatment effect<sup>(12, 23)</sup>.

### **CONCLUSIONS**

Carrying out all the necessary steps of a clinical trial is a highly skilled and time-consuming task. However, a trial can only be planned

de doentes e a duração planeada do estudo não permitirem a ocorrência dum número significativo de resultados. Outro aspecto a considerar é que o resultado primário deve reflectir o mecanismo de acção do fármaco, ou seja, que o fármaco possa evitar pela sua acção a ocorrência de um evento. Por exemplo, utilizar a mortalidade global como resultado primário num estudo com dispositivos CDI não faz sentido, porque o CDI não pode evitar as mortes não cardiovasculares. Essa mesma questão surgiu no estudo DINAMIT<sup>(25)</sup>, em que a mortalidade cardiovascular foi menor com CDI, mas a mortalidade global foi igual entre o grupo com e sem CDI, porque, por um efeito espúrio, a mortalidade não cardiovascular foi superior no grupo com CDI.

### SEGUIMENTO

Deve ser completo, evitando-se a perda de doentes até ao final. Quando mais longo for o estudo, mais intensiva tem que ser a monitorização e o esforço para evitar perdas. Um estudo bem desenhado deverá incluir análises interinas dos resultados (*interim analysis*), feitas em pontos intermédios da duração deste. Nessa análise tem que existir regras previamente definidas para que o estudo pare, por ser já demonstrável um efeito terapêutico substancial do fármaco de investigação (ou pelo contrário, um efeito terapêutico inferior ao

with the help of experienced clinicians, without whom it will not provide answers that are relevant to clinical practice. This review aims to give any physician the ability to appraise the design of a study, in terms of both planning and interpretation.

Pedidos de separatas para:  
Address for reprints:

MIGUEL RODRIGUES  
Hospital de São Bernardo  
Serviço de Neurologia  
Rua Camilo Castelo Branco  
2910-446 SETÚBAL, PORTUGAL  
e-mail: mig.rodrigues@netcabo.pt

### BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- Sackett DL. Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1991.
- Everitt B. The Cambridge Dictionary of Statistics in the Medical Sciences. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 1995.
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Engl J Med 1987;317(3):141-5.
- Food and Drug Administration. FDA Public Health Web Notification: Updated Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cypher2.html>
- Food and Drug Administration. FDA Public Health Web Notification: Final Update of Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cypher3.html>
- Hennekens CH, Braunwald E. Clinical Trials in Cardiovascular Disease: a companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
- MacMahon B, Trichopoulos D. Epidemiology: Principles and Methods. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1996.
- Campbell MJ, Machin D. Medical Statistics: A Commonsense Approach. 2nd ed. Chichester; New York: Wiley, 1993.
- Gough S. Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. Curr Med Res Opin 2005;21(4):565-70.
- Hunink MGM. Decision Making in Health and Medicine: integrating evidence and values. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2001.
- Temple R. Current definitions of phases of investigation and the role of the FDA in the conduct of clinical trials. Am Heart J 2000;139(4):S133-5.
- Everitt BS, Pickles A. Statistical Aspects of the Design and Analysis of Clinical Trials. 1st ed. London: Imperial College Press, 1999.
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Pharmaceutical Industry Profile 2005. Washington DC, 2005.
- Last JM, International Epidemiological Association. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford



**Rev Port Cardiol**  
**Vol. 25 Janeiro 01/January 01**

University Press, 2001.

15. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2114-30.

16. Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148(2):263-8.

17. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.

18. Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med* 1999;341(13):992-6.

19. Vadivelu MK. Aspirin bias in SPORTIF III trial. *Lancet* 2004;363(9426):2091.

20. Fleming TR. Design and interpretation of equivalence trials. *Am Heart J* 2000;139(4):S171-6.

21. Carneiro AV. Estimating sample size in clinical studies: basic methodological principles. *Rev Port Cardiol* 2003;22(12):1513-21.

22. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample Size Determination in Health Studies: a Practical Manual*. Geneva: World Health Organization, 1991.

23. Lee KL. Sample size and interim analysis issues for dose selection. *Am Heart J* 2000;139(4):S161-5.

24. Carneiro AV. Composite outcomes in clinical trials: uses and problems. *Rev Port Cardiol* 2003;22(10):1253-63.

25. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable

---

## 39.º Curso de Pneumologia

# PATOLOGIA RESPIRATÓRIA NA MULHER. QUE DIFERENÇAS?

Auditório Cardeal de Medeiros  
 Universidade Católica de Lisboa  
 30 de Março a 1 de Abril de 2006

*Secretariado:*

39.º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados  
 Clínica Universitária de Pneumologia  
 Av. Prof. Egas Moniz  
 1649-028 LISBOA – PORTUGAL