

## Projeto de Pesquisa para Ensaio Clínicos Randomizados

Karla Vanessa Souza Soares  
Aldemar Araujo Castro

### Introdução

O uso de ensaios clínicos controlados com o objetivo de testar a eficácia clínica de uma nova intervenção, vem sendo descrito desde meados do século passado (Matthews, 1995). Entretanto a utilização de um processo randômico ou aleatório, a fim de conceder aos participantes de um determinado estudo a mesma probabilidade de receber a intervenção a ser testada ou o seu controle, revolucionou a prática clínica ao ter sido utilizado pela primeira vez no final da década de 40 (MRC, 1948). Mais recentemente, os ensaios clínicos randomizados vêm sendo descritos como o “*padrão-ouro*” na avaliação de questões terapêuticas em saúde (WHO, 1996). Através desse tipo de estudo reduz-se a probabilidade de obter dados tendenciosos na pesquisa.

O princípio de randomização é simples, e se baseia no fato de que os participantes de um determinado estudo, tenham a mesma probabilidade de receber tanto a intervenção a ser testada quanto o seu controle (Yusuf, 1984). Se esse princípio é respeitado e realizado de maneira adequada, a randomização reduz o risco de erros sistemáticos (ou viés), produzindo um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que podem influenciar no desfecho clínico a ser medido (Collins, 1996).

No entanto, para que os ensaios clínicos possam cumprir essa função, torna-se imperativo que sejam bem planejados, com as hipóteses a serem testadas descritas *a priori*. A fim de evitar erros sistemáticos, atenção especial deve ser prestada a representatividade da amostra, cálculo do tamanho da amostra e ao processo de randomização a ser utilizado. Sempre que possível, deve-se garantir que os indivíduos envolvidos não tenham conhecimento do grupo que esteja recebendo a intervenção ou o controle (duplo-cego) e especificar como os indivíduos que saíram do estudo antes do término serão analisados - análise por intenção de tratar (Newell, 1992).

Isso se justifica pelas inúmeras evidências de que a condução adequada dessas etapas, em particular, a randomização, o processo de mascaramento e a análise de todos os indivíduos randomizados, reduzem a possibilidade de erro sistemático no resultado da pesquisa (Pocock, 1983; Shulz, 1994). Foi demonstrado também que estudos de baixa qualidade metodológica tendem a superestimar os resultados benéficos da intervenção a ser testada (Shulz, 1995; Khan, 1996). Cabe ressaltar que, apesar de nem sempre ser possível garantir a realização do mascaramento, um procedimento adequado de randomização é sempre possível e deve portanto ser empregada. No entanto, a adoção

de randomização e mascaramento não são suficientes para garantir a qualidade da pesquisa, estes devem ser associados aos outros componentes descritos na estrutura do projeto de pesquisa.

Em função da relevância dos ensaios clínicos randomizados para a avaliação adequada de intervenções em saúde, esse capítulo visa a apresentar a estrutura do projeto de pesquisa para ensaios clínicos randomizados, descrevendo cada um dos itens essenciais que devem constar.

### **Estrutura do projeto de pesquisa**

Optamos por escrever em cada um dos itens os pontos mais importantes para facilitar o entendimento do leitor. Assim, a leitura seguirá uma seqüência lógica, que será a mesma a ser utilizada no projeto. A estrutura do projeto foi dividida em três grandes partes: a primeira, as informações gerais; a segunda, o projeto propriamente dito; a terceira, a documentação complementar (quadro 1).

Por se tratar de um texto introdutório, o leitor que desejar escrever um projeto de pesquisa, irá necessitar conhecer cada um dos tópicos aqui abordados em detalhes, que poderá ser conseguido com a leitura de outros autores (Pocock, 1982).

#### **I. Informações gerais**

São informações básicas que tem como objetivo facilitar o entendimento do leitor. Consiste de: local onde será efetuado o estudo, o endereço, quem é o pesquisador principal, os pesquisadores associados, o título da pesquisa, seu objetivo, data de início, data de término, custo estimado. Todas estas informações complementam o projeto.

#### **II. Projeto de pesquisa**

##### **A. Razões e objetivos da pesquisa**

###### **1. Fundamentos**

Neste item deve ser explicado a relevância de se realizar a pesquisa e a situação atual do conhecimento sobre o tema. O ideal é que a realização de um novo ensaio clínico venha sempre precedido de uma revisão sistemática da literatura que avalie a situação atual em relação à intervenção que se deseja testar. Esse tipo de revisão respeita a mesma lógica do ensaio clínico primário, ou seja, um projeto é escrito com detalhamento minucioso da questão clínica e hipóteses a serem testadas, dos procedimentos para a identificação dos ensaios clínicos, dos critérios de inclusão e exclusão a serem aplicados, da maneira como a qualidade metodológica dos ensaios clínicos primários será avaliada e como os resultados serão apresentados. Assim no final de uma revisão sistemática teremos um mapeamento da situação atual do conhecimento e saberemos dos acertos/erros das pesquisas na área, permitindo assim um melhor planejamento. Com isso, definir os objetivos e hipóteses a serem pesquisadas no novo ensaio clínico a partir de uma revisão sistemática estaremos baseados na melhor evidência disponível.

###### **2. Hipótese**

O que você espera encontrar no final da pesquisa, baseado nas pesquisas prévias e no seu entendimento daquilo que está sendo pesquisado. Deve ser expresso na forma de uma frase indicativa. Por exemplo: a utilização do medicamento A em relação ao medicamento B nos pacientes com doença X, irá reduzir a mortalidade em 1, 2 e 5 anos de seguimento.

Quadro 1. Estrutura do Projeto de Pesquisa

- 
- I. Informações gerais
  - II. Projeto de pesquisa
    - A. Razões e objetivos para a pesquisa
      - 1. Fundamentos
      - 2. Hipóteses
      - 3. Objetivos
    - B. Plano de trabalho e métodos
      - 1. Tipo de estudo
      - 2. Local
      - 3. Participantes
      - 4. Procedimentos ou intervenção
        - a) Grupos
        - b) Técnica de mascaramento
        - c) Técnica de randomização
      - 5. Desfechos clínicos
      - 6. Método estatístico
        - a) Cálculo do tamanho da amostra
        - b) Análise estatística
    - C. Resumo
    - D. Etapas da pesquisa e cronograma
    - E. Relação de materiais necessários
    - F. Orçamento
    - G. Monitorização do ensaio clínico
  - III. Documentação complementar
    - A. Referências
    - B. Manual de procedimentos
    - C. Consentimento informado
- 

### **3. Objetivo**

É a questão central da pesquisa, é estruturada em três componentes: a) os pacientes/doença; b) a intervenção; c) as variáveis. É também apresentado como uma frase afirmativa. Por exemplo: comparar a eficácia e segurança do medicamento A comparado com o medicamento B no tratamento dos pacientes com X, através das variáveis , , , .

### **B. Plano de trabalho e métodos**

#### **1. Tipo de estudo**

Estando com a pergunta bem determinada, o tipo de estudo que melhor irá responder a questão deve ser determinado. Em terapia são os estudos randomizados, e sempre que possível o mascaramento deve ser utilizado. Neste item será resumido a uma frase, por exemplo, estudo clínico randomizado, duplo-cego. A duração do seguimento (*follow-up*) deve ser expressado, se necessário.

#### **2. Local**

A prevalência das doenças modificam de acordo com o local de estudo, assim é necessário definir o local de estudo, por exemplo, hospital universitário terciário, hospital de atendimento secundário, hospital de atendimento primário, clínica particular. Este item é importante na generalização dos resultados.

#### **3. Participantes**

Aqui é importante definir que tipos de pacientes irão ser estudados, o estadiamento da doença e a forma de diagnóstico (**critérios de inclusão**). Também a forma como os paciente irão entrar no estudo, consecutivos ou de uma amostra probabilística, para determinar a representabilidade da amostra (validade externa). E por último quais são os **critérios de exclusão** dos pacientes. Assim no final da pesquisa é fundamental que saibamos quantos pacientes tinham a situação a ser estudada, quantos foram excluídos, quando se recusaram a participar do estudo e quantos foram randomizados.

#### **4. Procedimentos (intervenção)**

As características essenciais de cada intervenção deverá ser descrita, incluindo o método e a duração de administração. Definindo os grupos a serem estudados com os pormenores necessários de acordo o objeto da pesquisa. Por exemplo, no tratamento da trombose venosa, a descrição da intervenção seria *“heparina sódica não fracionada, 5000 UI, endovenosa, 4/4 horas, por 7 dias, com ajuste da dose para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 2,5 vezes o tempo basal”*.

##### **4.1. Procedimentos de randomização**

A fim de reduzir a probabilidade de erros sistemáticos e permitir a utilização de testes estatísticos (estes partem da premissa que o dados provem de estudos randomizados), torna-se imprescindível garantir que o procedimento pelo qual a alocação aleatória dos indivíduos nos diferentes grupos de um ensaio clínico seja adequado. Por exemplo, quando a randomização é realizada através de (1) uma central telefônica computadorizada; (2) um farmacêutico não envolvido diretamente com o ensaio clínico; (3) recipientes idênticos para a intervenção e controle e administrados em série aos participantes; (4) números seqüenciais mantidos em envelopes opacos, não translúcidos e fechados. Isso leva em conta que, um dos principais objetivos da randomização é o de impedir que o pesquisador identifique o grupo que utilizaria a intervenção ou o seu controle.

Por outro lado, quando se utiliza de números alternados, número do registro do paciente, data de nascimento, dias da semana ou uma lista aberta dos números aleatórios, o processo de randomização é considerado inadequado, aumentando o risco de erros sistemáticos no desfecho clínico a ser medido.

Assim, os dois componentes principais da randomização devem sempre ser detalhados: (a) a geração da seqüência dos números; (b) a forma de manter em sigilo essa seqüência até ser utilizada (Schulz, 1996). Outro detalhe importante, é o momento da randomização, este deverá ser retardado ao máximo, ou seja, até quando for o momento de aplicar a intervenção.

##### **4.2. Método de mascaramento**

Tem sido demonstrado também a importância do processo de duplo-cego e da “análise por intenção de tratar” a fim de garantir uma medida acurada do tamanho do efeito de uma determinada intervenção (Jadad, 1996; Schulz, 1995). O procedimento de duplo-cego é garantido sempre que, tanto a pessoa responsável pela avaliação do paciente, quanto o próprio paciente não têm conhecimento de quem estaria utilizando a intervenção ou seu controle (por exemplo, comprimidos idênticos em aparência preparados por um profissional não envolvido no manejo dos pacientes). O placebo é a forma usual para realizar o mascaramento, quando isso não é possível a avaliação das variáveis por uma pessoa independente é indispensável.

#### **5. Desfechos clínicos**

São as variáveis a serem estudadas, os desfechos clínicos primários devem ser medidos de maneira simples e descritiva (por exemplo, proporções de eventos em cada um dos grupos), assim uma definição clara do que é cada variável e como será mensurada é fundamental. Além de definir quem são as variáveis primárias e as secundárias, e como serão medidas, de forma dicotômica, intervalar ou contínua. A variável primária é aquela que é levada em consideração quando é feito o cálculo do tamanho da amostra.

## 6. Método estatístico

### 6.1. Cálculo do tamanho da amostra

Os problemas com cálculos errôneos do tamanho da amostra tem sido demonstrado com freqüência na literatura médica (Moher, 1994; Pocock, 1983; Schulz, 1995). Para que esse cálculo seja acurado, deve-se decidir *a priori* o poder do estudo ( $1 - \beta$ ), e o valor para o erro tipo I (erro  $\alpha$ ) e a diferença entre os tratamentos.

*Poder do estudo* é a probabilidade de se medir uma diferença real e estatisticamente significativa entre os grupos tratados ( $1 - \beta$ ). Erro do tipo I (erro  $\alpha$ ) ocorrem quando o ensaio clínico apresenta um resultado estatisticamente significativo que não é real (conclusões falso-positivas); por outro lado, erro tipo II (erro  $\beta$ ) ocorrem quando se conclui que não existe uma diferença significativa entre os tratamentos e na verdade essa existe (conclusões falso-negativas).

Quando se deseja detectar uma diferença entre dois ou mais tratamentos, é indicado calcular a amostra através de testes bi-caudais (distribuição normal), com grupos independentes. O cálculo do tamanho da amostra depende ainda da variável a ser analisada escolhida para se comparar os tratamentos. Essa comparação pode ser feita, por exemplo, através de dados da literatura (média e desvio padrão), ou da "proporção" de indivíduos onde se espera uma resposta positiva ao tratamento (Taylor, 1988).

O Quadro 2 apresenta uma série de cálculos baseado na diferença entre as médias e o desvio padrão. Por exemplo, se a diferença entre as médias nos dois grupos fosse equivalente a 5 e o desvio padrão a 10, seria necessário randomizar pelo menos 87 indivíduos em cada grupo ( $\alpha = 0,05$ ;  $1 - \beta = 0,90$ ) afim de detectar uma real diferença entre dois tratamentos.

O cálculo para diferentes proporções em cada um dos grupos está representado no Quadro 3. Por exemplo, seria necessário randomizar pelo menos 107 indivíduos em cada grupo ( $\alpha = 0,05$ ;  $1 - \beta = 0,90$ ), a fim de se detectar uma diferença de 20% entre a intervenção e o controle (grupo de intervenção = 40%; grupo controle = 20%). Como, na realidade, o que desejamos detectar são diferenças mais modestas, um número maior de indivíduos em cada grupo deve ser randomizado. Por exemplo, utilizando-se do Quadro 2, para detectar uma diferença de 5% entre a intervenção e controle (grupo de intervenção = 40%; grupo controle = 35%), pelo menos 1966 ( $\alpha = 0,05$ ,  $1 - \beta = 0,90$ ) indivíduos precisariam ser alocados aleatoriamente em cada um dos grupos.

**Quadro 2:** Cálculo do tamanho da amostra em dois grupos independentes através da diferença entre médias considerando um  $\alpha = 0,05$  e  $1 - \beta = 0,90$  (Figura traduzida de Taylor, 1988).

	$\alpha = 0,05$ (2 caudas)		
	$\beta = 0,05$	$\beta = 0,1$	$\beta = 0,2$
1 (DP)	29	24	19

0,8 (DP)	44	36	28
0,6 (DP)	75	61	47
0,5 (DP)	107	87	66
0,4 (DP)	165	134	101
0,2 (DP)	653	528	395

= diferença entre as médias; DP = desvio padrão

## 6.2. Análise estatística

São basicamente quatro os itens a serem descritos. Primeiro quais são as variáveis a serem analisadas; segundo as hipóteses estatísticas; terceiro, os testes estatísticos; quarto, o valor de alfa. Estas descrições permitirão saber como será planejado a análise dos dados.

A medida estatística de tendência central deve sempre ser acompanhada de uma outra medida que expresse a incerteza em relação a essa medida (ex., intervalo de confiança) ao invés de demonstrar apenas um determinado nível de significância. E a apresentação destes resultados em valores que são facilmente entendidos pelos médicos no dia-a-dia é fundamental. Assim, sempre que possível a apresentação dos resultados das variáveis dicotômicas em redução de risco relativo e número necessário a tratar, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, são fundamentais. Por outro lado, deve-se garantir que todos os participantes randomizados sejam analisados, incluído as possíveis perdas ou retiradas durante o seguimento do ensaio clínico.

**Quadro 3:** Cálculo do tamanho da amostra em dois grupos independentes através da diferença entre proporções, considerando um  $\alpha = 0,05$  e  $1 - \beta = 0,90$  (Figura traduzida de Taylor, 1988).

		Proporção no Grupo de Intervenção							
		0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
	0.50	51	124	518					
<b>C</b>	0.45	38	80	231	2092				
<b>O</b>	0.40	29	56	129	518				
<b>N</b>	0.35	23	41	82	226	1966			
<b>T</b>	0.30		31	56	124	475			
<b>R</b>	0.25		24	40	77	202	1671		
<b>O</b>	0.20			29	51	107	390		
<b>L</b>	0.15			22	35	64	159	1207	
<b>E</b>	0.10				24	40	79	261	
	0.05					25	42	93	567

## C. Resumo

Cada uma das etapas do projeto devem ser resumidas na forma de um resumo estruturado. Os itens de sua construção (Haynes, 1990) adaptando para o projeto de pesquisa são oito: a) fundamentos; b) objetivo; c) tipo de estudo; d) local; e) participantes; f) intervenção; g) desfechos clínicos; h) método estatístico.

## D. Etapas da pesquisa e cronograma

Neste item deve ser apresentados as etapas da pesquisa e um cronograma a ser seguido, abaixo foi exemplificado como isso deve ser feito.

## 1. Etapas da pesquisa

### I ETAPA. PROJETO DE PESQUISA

Plano de trabalho para verificar se a hipótese pode ser negada ou não (4 semanas).

### II ETAPA. PESQUISA-PILOTO

Teste dos instrumentos e procedimentos (4 semanas).

### III ETAPA. COLETA DE DADOS

Obtenção dos dados previstos (28 semanas).

### IV ETAPA. APURAÇÃO DOS DADOS

Seleção, tabulação e construção de gráficos (8 semanas).

### V ETAPA. ANÁLISE DOS DADOS

Tentativa de evidenciar as relações expostas entre o fenômeno estudado e os fatores e; procurar dar um significado mais amplo às respostas, vinculando-as a outros conhecimentos (4 semanas).

### VI ETAPA. CONCLUSÕES

Explicitação dos resultados finais, considerados relevantes (4 semanas)

### VII ETAPA. RELATÓRIO

Exposição geral da pesquisa (12 semanas)

### VIII ETAPA. DIVULGAÇÃO

Elaboração do artigo original/tema livre (8 semanas).

## 2. Cronograma

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Jul/96	X							
Ago/96		X						
Set/96		X						
Out/96			X					
Nov/96			X					
Dez/96			X					
Jan/97			X					
Fev/97			X					
Mar/97			X					
Abr/97			X					
Mai/97				X				
Jun/97				X				
Jul/97					X			
Ago/97						X		
Set/97							X	
Out/97							X	
Nov/97							X	
Dez/97							X	
Jan/98								X

Legenda: [X] Planejado [O] Executado

## E. Relação de materiais necessários

Descreve-se pormenorizadamente o que será necessário para a execução da pesquisa e as quantidades, material de consumo, equipamentos, despesas gerais, no formato de lista. A justificativa do orçamento é obrigatória.

## F. Orçamento

Quando irá custar o ensaio clínico? Deve-se estimar os gastos com pessoas, exames, viagens, tudo que for utilizado na pesquisa.

## G. Monitorização do ensaio clínico

A monitorização da pesquisa compreende ao menos dois itens: a) Critérios para interromper o estudo, que vai depender da análise interina dos resultados. Compreende a avaliação dos dados quando ainda não

se completou o número planejado para o estudo. Tem por objetivo, interromper precocemente um ensaio clínico, quando o número de evento no grupo controle ou experimental já demonstram um benefício de um grupo em relação ao outro. Deve ser especificado quantas vezes serão realizadas e qual será os critérios adotadas para interromper o estudo. b) o controle do seguimento dos doentes e sua aderência ao tratamento, estes dois fatores podem comprometer a validade final da pesquisa.

### **III. Documentação complementar**

#### **A. Referências**

Devem ser citadas as referências utilizadas nas diversas partes do projeto de pesquisa, observar a forma de citação que deve seguir as regras de Vancouver (ICEBJ, 1997).

#### **B. Consentimento informado**

São os aspectos éticos dos ensaios clínicos. Quando se considera a realização de um novo ensaio clínico, a devida atenção deve ser dada aos aspectos éticos. Sugere-se que a alocação dos indivíduos nos diferentes grupos de intervenção ou controle, seja guiada pelo “princípio da incerteza”, ou seja, sempre que tanto o médico quanto o paciente, estejam em dúvidas quanto ao melhor tratamento a ser utilizado para uma determinada condição, a realização de um ensaio clínico estaria justificável (Peto, 1993).

É bastante obrigatório que a participação num determinado estudo seja precedida de um consentimento por escrito do indivíduo envolvido e, se necessário, de seus familiares ou responsáveis (exemplos, no caso de crianças ou pacientes psiquiátricos). Esse consentimento, baseado nas regulamentações éticas do local onde se deseja realizar o estudo, deve conter todas as informações relevantes, inclusive sobre as possíveis complicações surgidas com o tratamento e como essas serão manejadas.

Por outro lado, está sendo amplamente discutida a possível compensação financeira tanto para os indivíduos quanto para os profissionais de saúde envolvidos em ensaios clínicos. Pequenas compensações financeiras quando a participação no estudo envolva uma carga maior de trabalho para os profissionais, tanto sob a forma de pagamento de horas extras quanto através de bens duráveis de consumo (exemplos, computadores e equipamentos), são alternativas aceitas em diversos países. Entretanto, é necessário manter o bom senso e levar em conta as normas e regulamentações vigentes na instituição responsável.

Neste item deve constar o modelo de ficha para o consentimento informado do paciente.

#### **C. Manual de procedimentos**

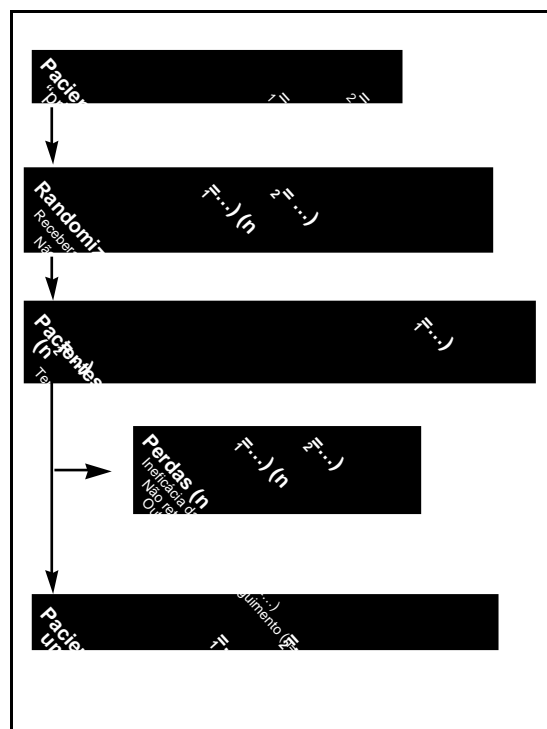
Quando a pesquisa envolve várias pessoas, faz-se necessário que uma série de regras sejam definidas *a priori*, para que os profissionais envolvidos na pesquisa sigam os mesmos procedimentos e tomem as mesmas decisões. Isso não é necessariamente o projeto, e sim um grupo de esquemas, fluxogramas, endereço da central de randomização (se houver), do pesquisador principal, formulários e instruções de preenchimento. Em resumo, tudo o que se fizer necessário para que o médico em contato direto com o paciente, possa definir se o paciente é elegível para o estudo e como proceder no andamento da pesquisa.



## Considerações finais

Saber como são avaliadas as pesquisas clínicas depois de publicadas, é uma fonte de aprendizado a cerca dos problemas e erros freqüentemente cometidos no planejamento e execução de uma pesquisa. Problemas com a qualidade da descrição dos resultados nos ensaios clínicos primários são freqüentes em diversas áreas médicas (Moher, 1996), e tem sido amplamente discutida particularmente na última década.

Mais recentemente, têm sido sugerido por alguns autores, a utilização de diretrizes a serem empregadas quando da descrição dos ensaios clínicos randomizados (Begg, 1996; Moher, 1997). Essas diretrizes têm sido empregadas pelos editores dos principais jornais médicos, e constam de uma lista de 21 itens, descrevendo principalmente: (1) a descrição do procedimento utilizado para a randomização (alocação aleatória); (2) os mecanismos utilizados para garantir o processo de duplo-cego; (3) o número de pessoas que não terminaram os estudos (perdas durante o seguimento); (4) detalhes da análise planejada; e (5) um diagrama (Quadro 4) contendo um resumo de todas as etapas descritas anteriormente, bem como o número de participantes envolvidos em cada etapa.



Quadro 4: Diagrama representando as várias etapas de um ensaio clínico, a serem descritas na publicação.

Em resumo, iniciar o planejamento de uma pesquisa com uma revisão sistemática da literatura deve se tornar o padrão, pois a revisão sistemática nos indicará o caminho a ser seguido em cada um dos itens do projeto do novo ensaio clínico.

## Referências

Altman, 1991.

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall; 1991.

- Begg, 1996.**  
Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(8):637-9.
- Collins, 1996.**  
Collins R, Peto R, Gray R, Parish S. Large-scale randomized evidence: trials and overviews. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *Oxford Textbook of Medicine*. 3<sup>rd</sup> edition. Oxford: Oxford University Press; 1996: 21-32.
- Haynes, 1990.**  
Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstract revisited. *Ann Intern Med* 1990;113:69-76.
- ICMJE, 1990.**  
International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47.
- Jadad, 1996.**  
Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- Khan, 1996.**  
Khan KS, Daya S, Jadad AR. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med* 1996;156:661-6.
- Kraemer, 1990.**  
Kraemer HC, Pruyt JP. The evaluation of different approaches to randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1163-9.
- Matthews, 1995.**  
Matthews JR. The birth of the modern clinical trial: the central role of the Medical Research Council. In: Matthews JR. *Quantification and the quest for medical certainty*. New Jersey: Princeton University Press; 1995.
- MRC, 1948.**  
Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948;2:769-82.
- Moher, 1994.**  
Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272(2):122-4.
- Moher, 1996.**  
Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12(2):195-208.
- Moher, 1997.**  
Moher D, Berlin J. Improving the reporting of randomised controlled trials. In: Maynard A, Chalmers I, editors. *Non-random reflections on health services research*. London: BMJ Publishing Group; 1997.
- Newell, 1992.**  
Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol* 1992; 21(5):837-41.
- Pocock, 1983.**  
Pocock SJ. *Clinical Trials: a practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons; 1983.
- Schulz, 1994.**  
Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994;272:125-9.
- Schulz, 1995.**  
Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408-12.
- Schulz, 1996.**  
Schulz KF. Randomised trials, human nature, and reporting guidelines. *Lancet* 1996;348:596-98.
- SRTG, 1994.**  
The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994; 272(24):1926-30.
- Taylor, 1988.**  
Taylor DW. *The calculations of sample size and power in the planning of randomized clinical trials*. Millcroft Seminar; 1988.
- Yusuf, 1984.**  
Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3:409-20.
- WHO, 1996.**  
Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Washington: OPAS; 1996.

**Pontos importante:**

- A fim de evitar erros sistemáticos, atenção especial deve ser prestada a representatividade da amostra, cálculo do tamanho da amostra e ao processo de randomização a ser utilizado.
- Iniciar o planejamento de uma pesquisa com uma revisão sistemática da literatura deve se tornar o padrão, pois a revisão sistemática nos indicará o caminho a ser seguido em cada um dos itens do projeto do novo ensaio clínico..

**Versão prévia publicada:**  
não existe.

Data da ~última modificação:  
26 de novembro de 1998.

**Conflito de interesse:**  
nenhum declarado.

**Fonte de fomento:**  
nenhuma declarada.

**Como citar este capítulo:**  
Soares KVS, Castro AA. Projeto de pesquisa para ensaios clínicos randomizados.  
in: Atallah AN, Castro AA, editores. Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998.

**Endereço para correspondências:**  
Karla Vanessa Souza Soares.  
Universidade Federal de São Paulo / Departamento de Psiquiatria.  
Rua Botucatu 740, 3. Andar. São Paulo - SP. CEP: 04023-900.

Aldemar Araujo Castro  
E-mail: [aldemar@iname.com](mailto:aldemar@iname.com)  
URL: <http://www.geocities.com/Athens/9733>

(4.194 palavras, 294 parágrafos)