

# RECOMENDAÇÕES EWMA ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO

INVESTIGAÇÃO  
CLÍNICA SOBRE  
ÚLCERAS DE PERNA  
E TRATAMENTO DE  
FERIDAS

EWMA STUDY  
RECOMMENDATIONS

FOR CLINICAL  
INVESTIGATIONS IN  
LEG ULCERS AND  
WOUND CARE



DOCUMENTO  
TRADUZIDO PARA  
PORTUGUÊS  
PELO GAIF EM  
COLABORAÇÃO  
COM O CEISUC



DOCUMENTO  
ORIGINAL  
PUBLICADO EM



**Autores:**

**Patricia Price**,<sup>1</sup> B.A. (Hons), Ph.D., A.F.B.Ps.S., C.H.Psychol, Professor, Pro Vice Chancellor, Student Experience and Academic Standards, Previous chair of the EWMA Patient Outcome Group

**Finn Gottrup**,<sup>2</sup> MD, DMSci., Professor of Surgery, Previous chair of the EWMA Patient Outcome Group

**Martin Abel**,<sup>3</sup> Dr rer nat, Head of Medical & Regulatory Affairs, Vice Chair of the Patient Outcome Group

**Autor para correspondência:**

Professor Patricia Price, PricePE@cardiff.ac.uk

**Agradecimentos:**

Matthias Augustin, MD, Professor, Direktor des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing, Hamburg, Germany  
The members of the EWMA Patient Outcome Group (2010-2013)

**Coordenação Editorial:**

**Julie Bjerregaard**, EWMA Secretariat

**Sugestão de citação:**

Price, P., Gottrup, F., Abel, M. Study recommendations for clinical investigations in leg ulcers and wound care. J Wound Care 2014; 23: 5, S1-S36.

**Palavras-chave/Termos de pesquisa:**

Úlcera de Perna, úlcera venosa, cuidados à ferida, tratamento da ferida, estudo, investigação, evidência

1 Pro Vice-Chancellor's Office, Cardiff University, 6 Museum Place, Cardiff CF10 3DB

2 Copenhagen Wound Healing Center, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark 3 Lohmann & Raucher GmbH & Co KG; Rengsdorf, Germany

**TRADUÇÃO PARA PORTUGUÊS | 2021**

Coordenação:

**Alexandre Rodrigues**, Escola Superior de Saúde- Universidade de Aveiro; Grupo Associativo de Investigação em Feridas (GAIF); Centro de Estudos e Investigação em Saúde - Universidade de Coimbra (CEISUC)

Tradutores:

**Ana Santos**, Instituto de Línguas de Oliveira de Azeméis

**Leonor Marinho Dias**, Universidade de Coimbra

Revisores Científicos:

**Pedro Ferreira**, Faculdade de Economia – Universidade de Coimbra, CEISUC

**Rosa Nascimento**, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto; GAIF

**Edição e Composição Gráfica:**

**Nuno Correia**, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto; GAIF

**Rui Silva**, UCC Vallis Longus - ACES Maia/Valongo; GAIF

**© EWMA 2014**

Todos os direitos reservados. Não é permitida a reprodução, transmissão ou cópia desta publicação sem permissão escrita. Tal como, nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, compilada ou transmitida por qualquer forma ou meio mecânico, eletrónico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito da European Wound Management Association (EWMA), ou de acordo com a legislação aplicável. Embora o editor, MA Healthcare Ltd. e a EWMA tenham salvaguardado a garantia de precisão, nem MA Healthcare Ltd. nem EWMA serão responsáveis por quaisquer erros de omissão ou imprecisões nesta publicação.

Publicado em nome da EWMA por MA Healthcare Ltd.

Diretor: Anthony Kerr

Editor: Karina Huynh

Design: Siân Huxtable

Publicado por: MA Healthcare Ltd, St Jude's Church, Dulwich Road, London, SE24 0PB, UK

Tel: +44 (0)20 7738 5454 Email: anthony.kerr@markallengroup.com Web: www.markallengroup.com

# Sumário

## Capítulo I: Introdução ..... 4

## Capítulo 2: Planeamento da Investigação..... 7

2.1 Questões e Hipóteses de Investigação .....	7
2.2 Desenho e métodos de investigação.....	10
2.2.1 Métodos: desenho do estudo.....	10
2.2.2 Métodos: Participantes .....	11
2.2.3 Métodos: Intervenções.....	12
2.2.4 Métodos: Medidas de Resultado.....	13
2.2.5 Métodos: Tamanho da amostra .....	15
2.2.6 Métodos: Aleatorização.....	17
2.2.7 Métodos: Procedimento cego - ocultação.....	18
2.2.8 Métodos: Métodos estatísticos .....	20
2.3 Organização e gestão.....	21
2.3.1 Documentos importantes para assegurar uma gestão apropriada do estudo .....	21
2.3.2 Aspetos éticos e regulamentares do planeamento.....	23
2.3.3 Gestão do risco e eventos adversos ....	23
2.3.4 Centros e pessoal do estudo - qualificações .....	24
2.3.5 Organizações de investigação contratadas (OIC).....	25
2.3.6 Recrutamento de doentes ou participantes .....	25
2.3.7 Logística das amostras clínicas .....	27
2.3.8 Plano financeiro .....	27

## Capítulo 3: Recolha de dados..... 29

3.1 Inclusão, monitorização e garantia da qualidade .....	29
3.2 Conjunto mínimo de dados .....	30

## Capítulo 4: Uso dos dados ..... 33

4.1 Gestão de dados.....	33
4.1.1 Documentação de dados.....	33
4.1.2 Confidencialidade.....	34
4.1.2 Acesso aos dados .....	34
4.2 Análise .....	34
4.3 Interpretação.....	35
4.4 Conteúdo: Relatório e artigo científico ...	37
4.4.1 Relatório .....	37
4.4.2 Artigos Científicos.....	38

## Comentários finais ..... 40

## Referências Bibliográficas ..... 41

## Apêndices..... 43

Apêndice 1 – Formulário de sinopse do estudo para investigação in vitro, in vivo, ex vivo e clínica.....	43
Apêndice 2 – Colaboradores do centro envolvidos .....	44
Apêndice 3 – Recrutamento/Monitorização.	45
Apêndice 4 - Erros de tipo I e tipo II.....	45

# Capítulo I: Introdução

**E**m 2010, o Patient Outcome Group (POG) da EWMA (European Wound Management Association) publicou recomendações para melhorar a qualidade da evidência científica sobre o tratamento de feridas.<sup>1</sup> Complementarmente, a EWMA (POG) tem trabalhado para produzir uma série de documentos de fácil utilização destinados a auxiliar aqueles que se estão a iniciar (ou são inexperientes) na investigação, começando pelo percurso de planejar, realizar, interpretar e disseminar os resultados de uma investigação que irá melhorar a compreensão da cicatrização de feridas e elevar o nível de evidência do trabalho realizado nesta área tão importante. Dada a variedade de tipos de feridas que os clínicos tratam, o POG decidiu começar pelas úlceras de perna de etiologia venosa. Além disso, enquanto associação Europeia, será dada particular atenção a regulamentos e diretivas da União Europeia.

O público alvo desta publicação integra os profissionais de saúde de hospitais e da comunidade que trabalham conjuntamente com outros profissionais ou com a indústria. Em particular, pretende-se disponibilizar um guia de orientação clínica para o investigador iniciado que trabalha com o cuidado de feridas (úlceras de perna), mas poderá também ser relevante para revisores de artigos, ou como lista de verificação para

investigadores experientes. O texto terá o formato de um manual de instruções “passo-a-passo”, realçando as principais atividades a considerar e indicando erros frequentes que muitos de nós têm cometido, com o propósito de ajudar os iniciados a evitá-los e de melhorar a qualidade dos estudos que são realizados.

## Fontes de informação relevantes

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.
2. Normas de Orientação NICE  
[www.nice.org.uk/guidelinesmanual](http://www.nice.org.uk/guidelinesmanual)

## Normas de orientação para Relatórios:

- RCT: CONSORT  
<http://www.consort-statement.org/downloads/translations>
3. Moher, D., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; *BMJ* 2010; 340: c869.
  4. Estudos de observação: STROBE  
[www.strobe-statement.org/](http://www.strobe-statement.org/)
  5. Revisões sistemáticas: PRISMA  
[www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/)

Será dada especial ênfase aos Ensaios Clínicos Aleatorizados (Randomised Controlled Trials - RCTs) e aos estudos de coorte prospetivos (os estudos retrospectivos não são incluídos). Poderá encontrar um resumo dos diferentes

desenhos de estudos na Guideline Manual 2009 do NICE/UK.<sup>2</sup>

Têm sido desenvolvidas muitas normas de orientação para diferentes desenhos de estudo: quando o estudo for aleatorizado, deve-se consultar as normas de orientação CONSORT.<sup>3</sup> As hiperligações para as normas de orientação CONSORT, assim como para estudos observacionais (STROBE) e para análises sistemáticas/meta-análises (PRISMA) são fornecidos nas referências e na coluna de ligações ao fundo da página.

É muito tentador incluir neste texto todos os documentos necessários, mas ficaria um texto demasiado pesado e denso que poderia desencorajar as pessoas de fazerem investigação. Assim, a nossa abordagem será indicar documentos relevantes e fornecer ligações para páginas da internet e documentos em que são tratados exhaustivamente pontos específicos da regulamentação. O objetivo é produzir um instrumento acessível e prático. Quanto ao formato, o documento apresenta pequenos capítulos sobre diferentes aspetos do processo de investigação, com muitos temas desenvolvidos sob a forma de alíneas. Não é de esperar que os investigadores leiam todas as páginas e hiperligações pela ordem apresentada, mas sim que usem o texto como um caminho que percorre todo o processo, com realce de texto quando for útil fazer um desvio por outras fontes para obter informação adicional.

Em alguns casos, colocaremos um símbolo **[!]** para realçar pontos que exigem particular atenção.

É muito importante que verifique o enquadramento ético e a regulamentação relevante do seu país. Tentámos, sempre que possível, incluir pontos-chave, mas todo o pessoal envolvido em ensaios clínicos deverá ter treino nos princípios de boa prática clínica. Por exemplo, as questões práticas relacionadas com o tratamento de questões éticas ao nível do doente e dos dados podem ser encontradas em ICH E6 (R1)<sup>6</sup> ou na declaração de Helsínquia.<sup>7</sup> As diretivas europeias relevantes para os estudos com dispositivos médicos e ensaios clínicos podem ser encontradas nos websites da Comissão Europeia relacionados com saúde.<sup>8,9</sup> As diretivas nacionais encontram-se publicadas em Diário da República.<sup>29, 30</sup>

A informação está dividida em capítulos que refletem as diferentes fases do processo; muitos capítulos têm múltiplas subsecções de forma a que se possa facilmente encontrar ajuda relativamente a um tema específico. Esperamos que considere este documento útil quando desenvolver os seus projetos de investigação e esperamos vir a ler no futuro alguns dos vossos artigos com contributos para obter evidência que suporte os melhores resultados na cicatrização de feridas.

N.B: os termos “investigação” e “estudo” são usados indiferenciadamente. “Investigação” é o termo comum usado em

estudos regulatórios de dispositivos médicos, ao passo que “estudo” é o termo mais geral no âmbito da investigação académica. Os termos “participante” e “doente” são utilizados indiscriminadamente ao longo do documento com o sentido de se referir à pessoa alvo da investigação.

#### Ligações relevantes relacionadas com questões éticas

6. ICH E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
7. WMA Declaration of Helsinki: Principles for Medical research involving Human Subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

#### Diretivas Nacionais e Europeias sobre dispositivos médicos e ensaios clínicos:

8. The Medical Device Directive (Council Directive 93/42/ EEC), alterada pela DIRECTIVE 2007/47/EC. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/regulatory-framework/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/regulatory-framework/index_en.htm)
9. Diretiva 2001/20/CE: boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pt.pdf)
29. Lei n.º 73/2015 de 27 de julho. Diário da República 1.ª série — N.º 144
30. Lei 59/2019 de 8 de agosto. Diário da República n.º 151/2019, 1ª Série Nº 151

e de acordo com os princípios de Boa Prática Clínica, que é uma norma internacional de qualidade, baseada na Conferência Internacional sobre Harmonização (International Conference on Harmonization-ICH).<sup>6</sup> Todas estas orientações são frequentemente atualizadas; certifique-se de que está a utilizar a versão mais recente.

**[!]** Se estiver a trabalhar em colaboração com a indústria num projeto, deve ler a página web da Eucomed na secção Ethics and Compliance.<sup>10</sup>

**[!]** Todos os estudos necessitam de estar abrangidos pelas linhas de orientação éticas das entidades envolvidas – certifique-se de que observa as regras antes de começar. Os ensaios clínicos aleatorizados têm de ser conduzidos ao abrigo da Diretiva Europeia para Ensaios Clínicos (Diretiva 2001/20/EC)

# Capítulo 2: Planeamento da Investigação

Este capítulo inclui três secções principais relacionadas com o planeamento da investigação, antes de começar a recolher dados: formulação da questão de investigação ou hipótese; escolha do desenho do estudo apropriado; métodos detalhados a considerar, bem como planear a estratégia de gestão da investigação.

## 2.1 Questões e Hipóteses de Investigação

Antes mesmo de pensar sobre os pormenores de “como” e “quando” conduzir uma investigação, precisa de ter ideias bem claras sobre a justificação da investigação, e focar-se no “porquê”. Porque é que vai fazer esta investigação? Quais são as questões não respondidas que justificam o envolvimento do doente, qual é o tempo e os custos associados a essa investigação? Se for um ensaio clínico, existe equilíbrio (p. ex., os dados existentes são tão pouco seguros que a comunidade de investigação/clínica não tem certezas sobre se um novo tratamento, ou tratamento existente é melhor ou pior que o tratamento-padrão atual)?

Um bom princípio, neste ponto, é definir a sua questão de investigação o mais claramente possível, pois isso irá ajudar no desenho da investigação. Se existirem dados suficientes de outros estudos, poderá usar a hipótese que prevê quanta

### Ligações relevantes relacionadas com questões éticas

10. Eucomed, Ethics and Compliance. Disponível em <http://www.medtech-europe.org/industry-themes/topic/93>

diferença esperada entre intervenções (uma diferença de 20% é o que normalmente consideramos uma diferença potencialmente importante) durante um determinado período de tempo. Definir a questão certa é fundamental para o restante processo de investigação; na pior situação, acabará por obter uma resposta certa para a pergunta errada, o que é um desperdício de tempo e de recursos. Muitas pessoas usam o método PICO para ajudar a definir a questão de investigação: P de paciente, População ou Problema, I de Intervenção, C de comparação, e O de resultado (Outcome).

O passo seguinte é fazer uma pesquisa bibliográfica exaustiva.<sup>11</sup> Para este efeito, a sua questão de investigação deve ser dividida em palavras-chave e expressões, e deve tentar identificar todos os termos pertinentes. Ao identificar a literatura relevante, é importante avaliar e esclarecer o tipo e a qualidade dos artigos e dos websites que analisa. Para avaliar os artigos, veja por exemplo o Critical Appraisal Skills Programme (CASP).<sup>12</sup>

A partir da revisão bibliográfica, poderá começar a considerar o tipo de desenho de estudo correto<sup>13</sup> para fornecer dados que respondam à questão ou hipótese de investigação. Pode também identificar dados existentes, relevantes para a sua questão de investigação.

**Para uma visão geral de tipos de estudo mais comuns, pode ver:**

13. MEDDEV 2.7.1 Rev. 3, Guidelines on Medical Devices, Clinical Evaluation, Dec 2009

**Para um fluxograma que ilustra ensaios clínicos de grupos, pode ver:**

14. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

O melhor desenho para responder a questões relacionadas com a relação causal entre o tratamento e os resultados obtidos é usar ensaios clínicos aleatorizados; contudo, são caros, demorados e muitas vezes precisam de utilizar múltiplas bases de pesquisa para terem tamanho suficiente para

produzirem dados significativos, por isso deve considerar os recursos e infraestruturas que tem disponíveis. No âmbito do ensaio clínico aleatorizado, deverá dizer claramente quantos grupos vai comparar.<sup>14</sup> Por exemplo, será apenas um novo tratamento versus cuidados-tipo? Uma das dificuldades nos estudos sobre tratamento de feridas é definir o que significa “cuidados-tipo”; a prática na Europa varia tanto que não se pode assumir que o que é “cuidados-tipo” numa unidade também o será noutra qualquer. Assegurar-se de que é dada formação a todos os centros e todo o *staff* envolvido na investigação para que conheçam exatamente a definição de “cuidados-tipo” no âmbito da investigação é extremamente importante, porque caso contrário as comparações não são significativas. Numa investigação que vai ser usada com finalidade regulatória (p. ex., para obter dados para adquirir a licença para um produto novo), essa formação/treino terá de ser registada e documentada.

Se tiver possibilidade de observar um estudo de coorte de doentes de forma estruturada em determinado período de tempo, poderá conseguir observar padrões nos dados relativos à relação entre o tipo de intervenção e os resultados, desde que se assegure que recolhe os dados de forma sistemática e consistente. Este documento foca-se nos ensaios clínicos aleatorizados e estudos de coorte, mas existem muitos outros desenhos que poderá analisar.<sup>13</sup>



De um ponto de vista regulatório, haverá diferenças na abordagem do desenho de estudo consoante se está ou não a investigar um produto com marca CE (uma marca de conformidade obrigatória para todos os produtos existentes no mercado económico europeu). Em geral, os dispositivos médicos podem ser comercializados apenas se os seus produtores já tiverem obtido uma marca CE.

**[!] Para ajudar a definir a sua questão de investigação clínica; lembre-se do PICO:**

- P: Pacientes, População ou Problema
  - Quais são as características do doente ou população?
  - Qual é a condição ou patologia em que está interessado?
- I: Intervenção ou exposição
  - o que quer fazer? tratar, diagnosticar, observar?
- C: Comparação
  - Qual é a alternativa à intervenção?
- O: Resultado (Outcome)
  - Quais são os resultados relevantes (por ex. cicatrização, redução do edema)?

**[!] Erros comuns antes de iniciar**

Apressar-se a começar o estudo antes de fazer uma minuciosa revisão da literatura. Precisa de saber...

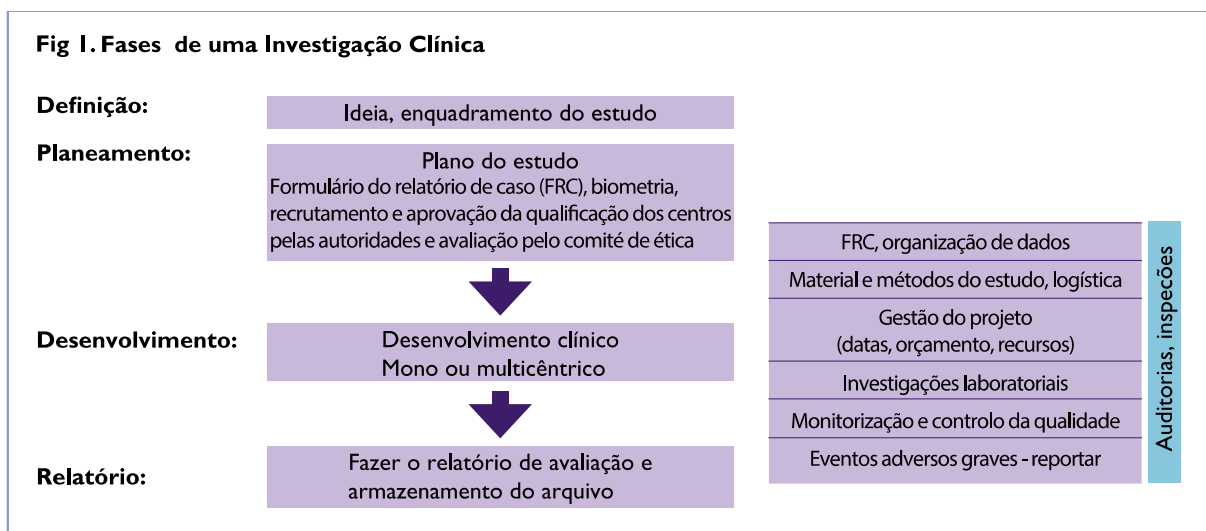
- O que já foi feito?
- O que já sabemos?
- O que podemos aprender com as limitações dos estudos já feitos?

**[!] Erros frequentes no desenho do estudo**

- fazer o desenho de estudo demasiado complexo
- não definir o que pretende dizer com “cuidado-tipo”
- integrar demasiadas medidas de resultados primários

....

**Fig 1. Fases de uma Investigação Clínica**



## 2.2 Desenho e métodos de investigação

Um plano de investigação clínica inclui diferentes fases; a figura 1 dá uma imagem deste processo.

As secções seguintes vão elencar aspetos importantes a ter em consideração relativamente a qual o desenho de estudo apropriado para utilizar, seleção dos participantes e localizações do estudo, escolha de medidas de resultados, tamanho da amostra, aleatorização, anonimização e métodos estatísticos. A justificação para as suas escolhas deve ser descrita no plano de investigação clínica.<sup>15</sup>

**Para mais informação acerca do conteúdo e desenvolvimento de um plano de investigação clínica, pode ver:**

15. ISO 14155: 2011

**Para um resumo dos tipos de estudo mais comuns, pode ver:**

13. MEDDEV 2.7.1 Rev. 3, Guidelines on Medical Devices Clinical Evaluation, Dec 2009

### 2.2.1 Métodos: desenho do estudo

Em termos gerais, este documento de orientação foca-se nos ensaios clínicos aleatorizados e nos estudos de coorte.

Os ensaios clínicos aleatorizados são uma metodologia superior na hierarquia da evidência na terapia, porque limitam a possibilidade de enviesamentos ao atribuir aleatoriamente uma amostra de doentes a uma intervenção e outra amostra de doentes a não intervenção/placebo ou cuidados-tipo. Isto minimiza a possibilidade de incidência de variáveis

perturbadoras vir a diferir entre os dois grupos (ou seja, que as diferentes variáveis inerentes aos doentes nos grupos vão afetar o resultado da investigação).

Contudo, é importante notar que os ensaios clínicos aleatorizados podem não ser adequados a todos os casos e que outras metodologias podem ser muito mais adequadas para investigar o objetivo do estudo em questão.<sup>12</sup>

Diferentes tipos de desenhos de ensaios incluem os ensaios paralelos, fatoriais, com vários braços paralelos, de interseção e de cluster.<sup>13</sup> Se se planeia avaliar mais do que uma intervenção, os desenhos de ensaios típicos são:

- Um ensaio paralelo: normalmente um estudo com dois grupos onde cada participante é associado aleatoriamente a um grupo, e em que todos os participantes do grupo recebem (ou não) uma intervenção.<sup>14</sup>
- Um ensaio fatorial: cada participante é associado aleatoriamente a um grupo que recebe uma combinação específica de intervenções ou não-intervenções. Os ensaios fatoriais exigem reflexões especiais, particularmente nas fases de desenho e de análise.
- Além do desenho de estudo geral, é importante definir:
- O enquadramento concetual da investigação - pretende demonstrar a superioridade ou não inferioridade ou a equivalência de uma estratégia de tratamento ou de um produto?

- A proporção de doentes atribuídos aos grupos que está a comparar.

#### **Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados**

A característica chave do ensaio clínico aleatorizado é que os participantes no estudo, depois de avaliada a sua elegibilidade e recrutamento, são aleatoriamente atribuídos a um ou outro dos tratamentos alternativos em investigação.

#### **Especificamente para estudos de coorte**

Um estudo de coorte é uma forma de estudo longitudinal (um tipo de estudo observacional). Uma coorte é um grupo de pessoas que partilham uma característica ou experiência comum num período de tempo definido, p. ex., estão expostas a uma medicação ou submetidas a um determinado procedimento médico. O grupo de comparação pode ser a população em geral de onde a coorte é extraída, ou pode ser outra coorte de pessoas que se pensa terem tido pouca ou nenhuma exposição aos procedimentos em investigação.

### 2.2.2 Métodos: Participantes

O ponto chave é selecionar os doentes apropriados<sup>15</sup>, com o tipo certo de feridas e nas condições apropriadas para dar resposta à questão de investigação, tendo em mente que as feridas podem piorar ao longo do tempo, devido à natureza da doença subjacente. Quando são usadas terapias mais avançadas, podem influenciar a saúde geral do doente, por isso é importante reportar fatores como as comorbilidades.

Para cada estudo, deve definir:

#### 1. Critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: quem será elegível para participar?
- Critérios de exclusão: quem será excluído da investigação?
- Critérios e procedimentos de saída do estudo ou descontinuação dos participantes.

#### 2. Ambiente e locais para recolha de dados

Onde a investigação irá decorrer (por ex. comunidade ou hospital)

#### 3. Número de doentes e prazos

- O momento de inclusão: quando começam a participar na investigação?
- Duração expectável para a participação de cada elemento (tempo para participação na investigação)?
- Duração expectável de toda a investigação
- Tempo estimado necessário para selecionar o número exigido de doentes (período de inclusão).

Cada local de investigação deve manter um registo de todos os participantes inscritos na investigação clínica, atribuindo um código de identificação ligado aos seus nomes, identificação alternativa da pessoa ou informação de contacto.

**Para mais informação sobre a seleção de participantes, pode ver:**

15. ISO 14155: 2011

**Para mais informação sobre erros frequentes dos desenhos de estudo, pode ver:**

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

#### **Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados**

Com o objetivo de conseguir um número de doentes suficientemente abrangente para que os dados sejam significativos, recomenda-se a realização de ensaios multicêntricos. Deve-se procurar conseguir em cada local de investigação um número suficiente para avaliar potenciais diferenças nos resultados dos vários sítios.

#### **Especificamente para estudos de coorte**

Embora os estudos de coorte permitam seguir um grande grupo de doentes, é mesmo muito importante garantir que está a recolher dados estandardizados sobre cada doente, de forma a poder fazer boas comparações entre os que recebem diferentes intervenções.

#### **[!] Erros frequentes**

- Potência: os estudos muitas vezes não mostram diferenças estatisticamente significativas porque o tamanho da amostra é demasiado pequeno. Certifique-se de que trabalha com um estatista na fase de planeamento, para definir de quantos doentes necessitará.
- As características dos doentes não estão pré-definidas: isto torna a interpretação dos dados muito difícil (pode cometer um erro de tipo 1 ou tipo 2; ver secção 2.2.5 sobre tamanhos da amostra para mais informação sobre tipos de erro).

### **2.2.3 Métodos: Intervenções**

As intervenções para cada grupo devem ser descritas com detalhe suficiente para que seja possível a replicação/duplicação da investigação.<sup>15</sup>

A descrição das intervenções deve incluir:

- Fundamentos em que se baseia a intervenção
- Detalhes da intervenção
- Os fatores de prognóstico para os grupos de tratamento
- Administração: como e quando as intervenções serão administradas
- Regime de tratamento: número, frequência e duração das sessões de tratamento
- Outros componentes do tratamento: os doentes recebem outros tratamentos durante a intervenção?
- Intervenções de controlo/comparação
- Fundamentos para o controlo ou comparação no contexto da questão de investigação
- Descrição precisa do controlo ou comparação
- Definição e contexto da intervenção, incluindo instruções para os clínicos
- Conhecimento/qualificações dos clínicos responsáveis

É muito importante que os grupos sejam comparáveis relativamente à natureza dos resultados esperados da intervenção e dos fatores de prognósticos identificados.

**Para mais informação sobre a seleção de participantes, pode ver:**  
15. ISO 14155: 2011

**Para mais informação sobre erros frequentes dos desenhos de estudo, pode ver:**

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

**Para uma lista detalhada de resultados relevantes e metodologias de medição/quantificação em estudos de compressão, pode ver:**

17 Rabe, E., Partsch, H., Junger, M., et al. Guidelines for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 4, 494–500.

#### **Especificamente para estudos de coorte**

Se os estudos de coorte tiverem lugar durante um longo período de tempo é importante assegurar que a definição e o contexto da intervenção não mudam significativamente e que são dadas instruções aos clínicos recentemente envolvidos.

#### **[!] Erros frequentes**

Falta de bases de referência comparáveis para grupos de doentes. Por ex. os cuidados-tipo não são suficientemente descritos.

### **2.2.4 Métodos: Medidas de Resultado**

As medidas de resultados primários e secundários devem ser claramente definidas e, quando aplicável, os métodos usados para melhorar ou reforçar a qualidade das medições (p. ex., observações múltiplas, formação de avaliadores) devem também ser

claramente pré-definidos e indicadas, bem como relacionadas com a intervenção. Por exemplo, se a questão de investigação se foca na infeção, então a resolução da infeção poderá ser uma medida de resultado adequada.<sup>1</sup>

Recomendações da Food and Drug Administration (FDA) defendem que o encerramento total de uma ferida crónica é um dos resultados clínicos mais significativos no que se refere à cicatrização de uma ferida.<sup>16</sup> Isto é definido como re-epitelização da pele, sem drenagem nem necessidade de pensos, confirmada em duas visitas de observação consecutivas, com intervalo de duas semanas. Outras definições de cicatrização incluem taxa de cicatrização com o tempo ou tempo para completar a cicatrização. Apesar de a cicatrização completa ser o resultado primário em investigação, outros resultados clínicos importantes devem ser incorporados, consoante a finalidade da intervenção. O importante é predefinir a medida de resultado e assegurar que se utiliza a forma mais objetiva de medir esse resultado.

Os aspetos de interesse nos estudos de úlceras venosas podem ser o diâmetro da veia, compliance venosa, drenagem linfática, volume da perna, microcirculação, efeitos do tratamento (por exemplo: escleroterapia, laser, cirurgia venosa), re-canalização de uma veia, alterações lipodermatoscleróticas da pele e a cicatrização da úlcera (ver tabela 1 para mais informação sobre os métodos relacionados com estes aspetos).<sup>17</sup> No

entanto, alguns destes resultados podem ser difíceis de alcançar.

#### **Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados**

Considerando a necessidade de grandes amostras nos ensaios multicêntricos, a formação dos monitores é importante para assegurar que todos utilizam a mesma técnica de medida, robusta e reproduzível. Utilize avaliação cega sempre que for possível (ver capítulo 2.2.7).

#### **Especificamente para estudos de coorte**

Frequentemente, os estudos de coorte ocorrem durante um longo período de tempo. Neste caso é importante que os novos colaboradores que trabalham no centro sejam treinados de forma a assegurar que os dados predefinidos são recolhidos consistentemente ao longo do tempo.

#### **[!] Erros frequentes**

- A medida de resultado primária selecionada não é apropriada considerando a finalidade da intervenção.
- A medida de resultado não é pré-definida ou é insuficientemente definida.
- A medida de resultado não é medida pelo avaliador cego
- As fotografias não são comparáveis ou não são analisadas corretamente.

**Tabela 1 - Úlceras venosas - parâmetros e métodos** <sup>17</sup>

<b>Aspetos</b>	<b>Metodologia</b>
Diâmetro da veia	Ultrassom, flebografia
Compliance da veia	Pressão/volume relacionados com o uso simultâneo de medidas de pressão venosa e de volume, linfocintigrafia, microinfoangiografia, linfografia com raios -X indiretos, avaliação da pressão intralinfática
Drenagem linfática	Avaliação do volume de água deslocada, ultrassom, instrumentos optoeletrônicos, fotografia digital computadorizada, outros métodos validados
Volume da perna	Fluxometria por doppler a laser (para avaliar o reflexo venoarteriolar e a atividade vasomotora), tensão de oxigênio transcutâneo, capilaroscopia, biópsia à pele
Efeitos do tratamento da Microcirculação, por exemplo, escleroterapia, laser ou cirurgia venosa	Parâmetros de eficácia, efeitos da frequência da aplicação como flebite, pigmentação, equimoses, dor, etc., medida da fração de expiração por medidor de tensão ou por pletismografia (APG), avaliação quantitativa de refluxos pelo índice de enchimento venoso (ml/seg) utilizando APG espessura da pele com alta frequência de ultrassom (p. ex., 20 MHz), Tomografia computadorizada, Ressonância Magnética Nuclear, durómetro. <sup>18,19</sup>
Recanalização de uma veia, mudanças lipodermatoscleróticas da pele	Incidência da cicatrização completa, planimetria, área em $\text{cm}^2_p/4$ (elipse), método de Gillman para cálculo do rácio de cicatrização por unidade de tempo com correção pelo tamanho da úlcera $(Ab\_Aa)/(Pa\ bPb)/2)(b\_a)[A: \text{área da úlcera}; P: \text{Perímetro}; a: \text{início e b: fim da observação}]$ , tempo para completar a cicatrização, análise da tabela do quotidiano (pode incluir todos os doentes, incluindo aqueles que perderam o acompanhamento) e os erros de tratamento. <sup>20</sup>
Cicatrização da úlcera	Sintomas em escalas analógicas, incluindo a dor, classificação CEAP (clínica, etiológica, anatómica e patofisiológica), sistema Venous Severity Scoring(VSS), qualidade de vida(QdV)

### 2.2.5 Métodos: Tamanho da amostra

O tamanho da amostra para um ensaio clínico tem de refletir um bom equilíbrio entre considerações médicas e estatísticas. Idealmente, uma investigação deve ser suficientemente ampla para ter uma grande probabilidade (potência) de detetar uma diferença clinicamente importante. São necessárias grandes

amostras para detetar pequenas diferenças.<sup>3</sup>

Os elementos de cálculo do tamanho de uma amostra incluem:

- Os resultados estimados em cada grupo (o que implica a diferença-alvo clinicamente importante entre os grupos de intervenção);

- O nível de erro ( $\alpha$ ) tipo I (ou seja, erro de falso positivo; ver Apêndice 4)
- A potência estatística ou nível de erro ( $\beta$ ) tipo II (ou seja, erro de falso negativo; ver Apêndice 4)
- Para resultados contínuos, o desvio padrão das medidas.

Contudo, muitas áreas de investigação, tal como a cicatrização de feridas, não têm dados preliminares suficientes em que possa basear estes cálculos.<sup>1</sup> Por isso, antes de iniciar uma investigação é essencial obter dados clínicos de rotina sobre o impacto do tratamento ou dos cuidados.

No âmbito dos estudos de gestão de feridas, pode precisar de considerar um método de amostra estratificada. Este método de amostragem produz características na amostra que são proporcionais à população em geral de doentes com um determinado tipo de ferida, particularmente quando se sabe que influencia a cicatrização (p. ex., o tamanho da ferida).

É importante indicar como foi determinado o tamanho da amostra. Sempre que possível, deve ser feito um cálculo formal da potência; os autores devem identificar o resultado primário em que o cálculo se baseou, os valores usados no cálculo, e o tamanho da amostra final que resultou, por grupo de estudo.

Devem ser dados pormenores de qualquer problema na autorização ou não-conformidade durante a investigação e devem ser definidas as taxas de abandono

esperadas. Além disso, devem ser definidos critérios para o fim da investigação clínica por motivos de ordem estatística ou ética. Para ter a certeza de que isto é feito corretamente, siga o conselho de um especialista em estatística.

**Para mais informação sobre a seleção de participantes, pode ver:**

3. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; BMJ 2010; 340:c869.

**Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados**

Recrutar uma amostra suficientemente grande é muitas vezes um enorme problema em estudos de cicatrização de feridas, porque a maior parte delas não é diretamente comparável e os doentes são, na sua maioria, idosos e frágeis e sofrem de outras doenças que podem influenciar as taxas de cicatrização de feridas.

**Especificamente para estudos coorte**

Os estudos coorte podem ser considerados um tipo de estudo preferível dentro da área das feridas devido ao problema de atingir um tamanho de amostra suficiente.

**[!] Erros frequentes**

- O tamanho de amostra pretendido não é descrito com suficiente detalhe na secção dos métodos da publicação sobre o ensaio clínico
- O ensaio não tem potência (ou seja, foi recrutado um número de participantes insuficiente para que o tamanho da amostra permita resultados estatisticamente relevantes)



### 2.2.6 Métodos: Aleatorização

A característica principal de um ensaio clínico aleatorizado é que os participantes no estudo, depois da análise de elegibilidade e recrutamento, mas antes do início da intervenção que vai ser estudada, são aleatoriamente atribuídos para receber um ou outro dos tratamentos alternativos em investigação. Este é o princípio fulcral para a evidência de alta qualidade requerida para demonstrar uma possível relação causal.<sup>18</sup>

Com afetação aleatória, cada participante tem uma probabilidade conhecida de receber cada intervenção antes de uma ser afetada, mas a intervenção afetada é determinada por um processo de acaso e não pode ser prevista.

Ao conceber a sua investigação, precisará de proceder a uma aleatorização para gerar uma sequência imprevisível de afetação, como uma afetação aleatória simples de doentes a qualquer dos grupos com probabilidades iguais. Também precisará de pensar sobre ocultação da afetação, ou seja, as precauções rigorosas tomadas para assegurar que a distribuição dos doentes por um grupo /intervenção particular não é revelada antes de os afetar definitivamente ao seu respetivo grupo.

Os autores devem fornecer informação suficiente para que o leitor possa avaliar os métodos usados para gerar a sequência de afetação aleatória e a probabilidade de enviesamento da afetação de um doente a um grupo particular. Para isso, deve incluir uma descrição de:

- Método usado para gerar a sequência de distribuição aleatória, incluindo pormenores de quaisquer restrições (p. ex., blocos, estratificação)
- Método usado para implementar a sequência de distribuição aleatória, esclarecendo se a sequência foi ocultada até as intervenções serem afetadas (para evitar enviesamentos).

Quem gerou a sequência de distribuição, quem recrutou os participantes, e quem afetou os participantes aos seus grupos?

Não há questões específicas dos ensaios de tratamento de feridas que sejam diferentes dos estudos sobre outras condições de saúde, pelo que os pormenores essenciais devem ser registados. Embora ainda estejam a ser discutidas as variáveis que desejavelmente devem ser usadas para a estratificação, as mais comuns são o tamanho e a duração da úlcera.

Dada a necessidade de usar cada vez mais ensaios multicêntricos, a questão da estratificação por centro deve ser considerada.

Terminologia importante:

- Aleatorização simples: aleatorização pura, baseada numa proporção de afetação simples.
- Aleatorização restrita: qualquer aleatorização não definida como simples (p. ex., por blocos).

- Aleatorização por blocos: usada para assegurar o equilíbrio do número de participantes em cada grupo.
- Aleatorização estratificada: usada para assegurar um bom equilíbrio das características dos participantes em cada grupo.
- Minimização: assegura o equilíbrio entre os grupos de intervenção, tendo em conta os diversos fatores dos doentes (p. ex. idade)

#### Leitura sugerida para mais informação sobre níveis de evidência:

18. Burns, P.B., Rihrich, R.J., Chung, K.C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 1, 305–331

#### [!] Erros frequentes

- “Aleatório” é frequentemente usado de forma desapropriada na literatura para descrever ensaios em que foram usados métodos de distribuição não-aleatórios, determinísticos, tais como alternância, números hospitalares, ou data de nascimento. Quando os investigadores usam estes métodos não-aleatórios, devem descrevê-los com precisão.
- É importante que a informação sobre o processo de aleatorização seja incluída no corpo do artigo principal e não como um apêndice, que poderá escapar ao leitor.

#### Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados

Etapas principais num processo típico de aleatorização:<sup>3</sup>

- Geração da sequência: gere a sequência de distribuição usando um procedimento aleatório

- Ocultação da afetação: desenvolva um mecanismo de ocultação de afetação (por exemplo garrafas idênticas, numeradas ou envelopes selados, numerados) e prepare o mecanismo de ocultação da afetação, usando a sequência de afetação da etapa de geração da sequência.
- Implementação: recrute os participantes (avale a elegibilidade, discuta o ensaio, obtenha consentimento informado, livre e esclarecido, inscreva os participantes no ensaio), verifique o tipo de intervenção (p. ex., abrindo o envelope seguinte, ou usando um serviço central computadorizado) e dê início à intervenção.

### 2.2.7 Métodos: Procedimento cego - ocultação

A ocultação é um procedimento que evita que os participantes do estudo, os seus cuidadores, ou avaliadores de resultados saibam qual a intervenção recebida. A ocultação é importante porque os participantes, prestadores de cuidados de saúde, colaboradores na recolha de dados e analistas de dados podem potencialmente enviesar um ensaio se conhecerem as afetações do tratamento.<sup>3</sup>

Os participantes podem responder de forma diferente se estiverem conscientes da sua afetação de tratamento (por exemplo, responder mais favoravelmente quando recebem o novo tratamento). A falta de ocultação pode também influenciar a conformidade da intervenção, o uso de co-intervenções e o risco de desistir do ensaio. Os prestadores de

serviços de saúde não-cegos podem introduzir enviesamentos similares, e os colaboradores na recolha de dados não-cegos podem avaliar resultados diversamente (tais como frequência ou calendarização), repetir medições de resultados fora do normal, ou encorajar durante o teste de desempenho. Os analistas de resultados não-cegos podem avaliar diversamente resultados subjetivos, podem introduzir enviesamentos na escolha das estratégias de análise, tais como a seleção de pontos no tempo ou resultados favoráveis, e por decisões de retirar doentes das análises.

A ocultação é particularmente importante quando as medições de resultados envolvem alguma subjetividade, tal como a avaliação da dor.

Muitos estudos de tratamento de feridas são estudos abertos, porque a natureza da intervenção frequentemente torna a ocultação complicada.<sup>1</sup> Isto aumenta a importância de usar uma técnica de avaliação cega, que é tão objetiva quanto possível, de forma a maximizar as possibilidades de obter resultados reproduzíveis. O observador/avaliador cego é o requisito mínimo que deve ser sempre possível providenciar; contudo, os investigadores devem esforçar-se por obter o máximo de ocultação possível. Algumas áreas são fáceis de ocultar (p. ex., tratamentos tópicos), enquanto outras são mais difíceis (p. ex. pensos).

O estado cego dos profissionais ou dos cuidadores relevantes envolvidos na

investigação deve ser sempre relatado explicitamente. Por vezes, um grupo de indivíduos (como os profissionais de saúde) são os mesmos que desempenham outro papel no ensaio (recolha de dados). Mesmo que seja este o caso, os autores devem demonstrar explicitamente o nível de ocultação destes grupos, para permitir que os leitores façam um juízo sobre a validade interna do ensaio.

**Para mais informação sobre a seleção de participantes, pode ver:**

3. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; *BMJ* 2010; 340:c869.

**Para considerações específicas sobre tratamento de feridas e procedimento cego, pode ver:**

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

**Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados**

Simplemente ou duplamente cego são termos frequentemente usados. Devem ser evitados sempre que possível, porque há uma grande variabilidade na interpretação clínica e nas definições destes termos em manuais.

**Sugestão para lidar com procedimento cego no âmbito dos estudos de tratamento de feridas:**

Se possível, assegure-se que os pensos são semelhantes e deixe que um avaliador providencie o tratamento, enquanto outra

pessoa avalia a ferida e uma terceira pessoa avalia a planimetria através da foto.

### **[!]** Erros frequentes

- Não haver relatórios sobre se e como a ocultação foi usada
- A ocultação não é usada para todos os grupos relevantes e não há descrições de como isto pode influenciar os resultados (risco de enviesamento)
- Se a ocultação total não for possível, o requisito mínimo é uma técnica de avaliação cega ou uma avaliação independente.

### 2.2.8 Métodos: Métodos estatísticos

É essencial especificar qual o procedimento estatístico usado para comparar grupos nos resultados primários.<sup>3,15</sup> Se forem feitas análises adicionais, como por exemplo análise de subgrupos e análises ajustadas, uma especificação completa destas análises deve ser incluída no relatório de estudo. Uma análise de subgrupo pode, por exemplo, destinar-se a procurar evidências de uma diferença no efeito do tratamento entre subgrupos complementares, como por exemplo participantes mais velhos e mais novos. A análise ajustada pode destinar-se a controlar um desequilíbrio nas características básicas importantes dos participantes, como parte da análise de regressão múltipla.

O princípio geral a seguir é “descrever os métodos estatísticos com detalhe suficiente para permitir que um leitor com conhecimentos e acesso aos dados originais possa verificar os resultados

relatados” ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Também é importante especificar num ensaio clínico aleatorizado se a análise estatística a realizar vai incluir a análise da intenção de tratamento (ver caixa em baixo para mais informação).

Quase todos os métodos de análise produzem uma previsão do efeito do tratamento, mostrando como um contraste entre os resultados dos grupos de comparação. Os autores devem estabelecer um intervalo de confiança (IC) para o efeito estimado, que indica uma faixa central de incerteza relativamente ao verdadeiro efeito do tratamento. O IC pode ser interpretado como a faixa de valores relativos ao efeito de tratamento que é compatível com os dados observados. É habitual apresentar um IC de 95%, o que dá a faixa esperada para incluir o valor verdadeiro em 95 de 100 estudos semelhantes.

As conclusões do estudo podem também ser avaliadas em termos da sua significância estatística. O valor “p” representa a probabilidade de que os dados observados (ou um resultado mais extremo) possam ter surgido por acaso quando as intervenções não divergiram verdadeiramente. Os valores reais de “p” (p. ex.,  $p=0.003$ ) são absolutamente preferíveis a apresentações de limiar impreciso, como por exemplo  $p<0.05$ .

É muito importante assegurar-se que tem a ajuda apropriada e orientação de um estatista na fase de planeamento, e não

apenas quando os dados já foram recolhidos.

**Para mais informação sobre métodos estatísticos para ensaios clínicos aleatorizados, pode ver:**

3. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; *BMJ* 2010; 340:c869.

**Para uma lista de considerações estatísticas relacionadas com a preparação do plano de investigação clínica, pode ver:**

15. ISO 14155: 2011

**Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados e ensaios clínicos de coorte**

Uma análise da intenção de tratamento destina-se a preservar todo o benefício da aleatorização ao incluir todos os participantes aleatórios de acordo com a sua afetação de grupo. Contudo, isto é muitas vezes difícil de atingir devido à falta de resultados de alguns participantes e à não-adesão ao protocolo original (p. ex., quando alguns participantes não conhecem os critérios de inclusão ou receberam uma intervenção proibida).

Uma “análise por protocolo” pode ser usada em conjugação com a análise de intenção de tratamento. A análise por protocolo é uma comparação de grupos de tratamento que inclui apenas os doentes que completaram o tratamento originalmente definido.

**[!] Erros frequentes**

- Os procedimentos estatísticos usados não são descritos minuciosamente.
- As observações múltiplas de um participante são tratadas como dados independentes. Isto é um erro sério.
- É efetuada uma análise de grupo *post-hoc* (desenvolvida depois de observar

os dados). Isto tem pouca credibilidade e deve ser evitado.

- Evitar formas comuns de aumentar a amostra, p. ex.:
  - Diferentes feridas nos mesmos doentes são colocadas em diferentes grupos
  - Dois centros são envolvidos, mas 90% são afetadas a um dos centros (necessita de equilíbrio).

## 2.3 Organização e gestão

Garantir uma gestão sistemática do ensaio é importante para assegurar que os resultados contêm uma contribuição adequada e útil para o conhecimento base dentro de uma área específica. Os documentos iniciais de planeamento devem incluir um plano para gestão de doentes, os centros envolvidos, assim como os procedimentos de estudo e a responsabilidade de todas as pessoas envolvidas. Isto vai depender do tipo de investigação, mas todos os desenhos de estudo requerem, no mínimo, um protocolo que defina os tempos exatos e as responsabilidades relativas a todas as ações necessárias ao desenvolvimento da investigação.

### 2.3.1 Documentos importantes para assegurar uma gestão apropriada do estudo

Os seguintes documentos são essenciais para assegurar que todas as questões regulamentares e de segurança relacionadas com a investigação são respeitadas e todos os aspetos da

investigação foram considerados e suficientemente planeados para assegurar resultados válidos:<sup>15</sup>

- Protocolo de estudo ou Plano de Investigação Clínica (PIC): inclui informação sobre o responsável, investigadores<sup>14</sup>, locais de investigação e população de doentes (incluindo critérios de inclusão/exclusão, etc.); inclui a justificação, objetivos, desenho do estudo e análise proposta, metodologia, monitorização, implementação e registos da investigação clínica. Além disso, devem ser considerados e referidos os requisitos legais exigidos pelas autoridades nacionais assim como pelos comités de ética de cada país envolvido (ver conteúdo sugerido no Apêndice 1).
- Brochura do investigador (BI):<sup>15</sup> contém dados de segurança e de desempenho de investigações pré-clínicas e clínicas para estabelecer a relação risco-benefício da investigação clínica e do dispositivo de investigação.
- Ficha de informação do doente e formulário de consentimento:<sup>15,19</sup> usados para informar e obter consentimento dos doentes relativamente ao uso dos seus dados de forma anónima; os doentes devem ser informados na íntegra sobre os detalhes da investigação, assim como dos potenciais benefícios e riscos associados à sua participação. Os doentes devem estar cientes de que

podem abandonar o estudo em qualquer momento sem qualquer explicação e sem prejuízo dos cuidados de saúde que estão a receber.

- Formulário para relatar eventos adversos:<sup>15</sup> para ensaios de dispositivos médicos deve analisar os métodos para classificar eventos adversos relacionados com os dispositivos em particular.<sup>20</sup> Podem ser classificados como “queixa não médica”, evento adverso, evento adverso sério, efeito adverso de dispositivo, efeito adverso sério de dispositivo, ou efeito adverso sério não previsto de dispositivo.
- Contratos do estudo com os centros e todo o pessoal relevante.

**Para informação sobre as responsabilidades dos investigadores do estudo e exemplos de documentos de planeamento, pode ver:**

1.5. ISO 14155:2011(E)

**Para informação detalhada sobre a ficha de informação do doente e formulário de consentimento informado, pode ver:**

19 DGS. Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito. Disponível em: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/consentimento-informado-esclarecido-e-livre-dado-por-escrito.aspx>

**Para mais informação sobre eventos adversos, pode ver:**

15. ISO 14155:2011(E)

**Para um artigo sobre classificação de eventos adversos:**

20. Stark, N. A New Standard for Medical Device Adverse Event Classification. J Clin Best Pract 2009; 5: 12.

### 2.3.2 Aspetos éticos e regulamentares do planeamento

Os aspetos éticos e regulamentares da investigação devem ser esclarecidos e descritos antes da investigação.<sup>6,7,9,21</sup>

A maior parte das investigações têm um promotor que se responsabiliza pela investigação. O responsável pode ser uma organização, como por exemplo uma universidade, uma empresa ou um hospital, ou um indivíduo, que pode ser também o investigador principal. As instituições e os investigadores devem evitar exercer qualquer influência sobre os participantes ou colaboradores que participam na investigação.

O consentimento informado, livre e esclarecido de todos os participantes deve ser obtido por escrito. Isto é crucial para conseguir a aprovação da comissão de ética. A informação sobre os doentes deve ser preenchida por um médico com a qualificação apropriada ou por um outro profissional de saúde. O normal é fazer um formulário que inclui a informação e a assinatura do consentimento informado. Qualquer conflito de interesses relativamente aos investigadores do estudo ou outras pessoas envolvidas deve ser declarado de acordo com os regulamentos da União Europeia (UE).

Pode encontrar uma lista dos documentos a fornecer à Comissão de Ética na norma ISO 14155:2011.<sup>15</sup>

**Para mais informação sobre os princípios éticos e boas práticas clínicas, pode ver:**

6. ICH E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

7. WMA Declaration of Helsinki – for medical research involving human subjects. Disponível em: [www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/)

9. EU Directive 2001: Good clinical practice in the conduct of clinical trials. Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)

21. The National Health Authority or Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, p. ex., UK: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

29. Lei n.º 73/2015 de 27 de julho. Diário da República 1.ª série — N.º 144 — 27 de julho de 2015

30. Lei 59/2019 de 8 de agosto. Diário da República n.º 151/2019, 1ª Série. Nº 151

### 2.3.3 Gestão do risco e eventos adversos

Antes de iniciar a investigação, devem ser avaliados os potenciais riscos para os participantes envolvidos. Uma vez identificados, todos os investigadores envolvidos devem receber informação e formação relevante e necessária para reduzir o risco de dano (p. ex., numa reunião de investigadores anterior ao início da investigação clínica). A análise de risco deve incluir a identificação e caracterização (natureza, incidência, severidade e resultados) de eventos adversos previstos relacionados com o uso de dispositivos médicos. Esta informação deve ser incluída na Brochura do

Investigador<sup>15</sup> bem como no Formulário de Consentimento Informado, livre e esclarecido<sup>19</sup> que todos os participantes devem assinar antes da integração no estudo.

Deve também ser explícito como devem ser relatadas e avaliadas possíveis reclamações por dano; os métodos de compensação devem ser delineados, se uma reclamação for avaliada como válida. No caso de eventos adversos (sérios), é responsabilidade do investigador fornecer tratamento médico adequado a todos os envolvidos durante e após a participação na investigação, e informar os participantes da natureza e causa possível de qualquer efeito adverso sentido.

Antes da investigação, todos os participantes devem ser informados acerca dos procedimentos bem definidos para situações de emergência relacionadas com a investigação e devem ser tomadas as providências necessárias para um possível tratamento de emergência. Qualquer evento adverso deve ser relatado ao responsável do estudo e deve ser incluída informação detalhada no Plano de Investigação Clínica. No caso de eventos adversos sérios, estes devem ser relatados às autoridades regulamentadoras, de acordo com os regulamentos nacionais. O progresso da investigação clínica, os dados de segurança e/ou principais metas de desempenho devem ser avaliadas em intervalos regulares. Baseado nisto, devem ser dadas recomendações ao responsável sobre continuar, suspender, modificar ou parar a investigação clínica. O

investigador/instituição responsável deve promover a criação de uma comissão independente, por exemplo uma comissão de monitorização de dados, dependendo dos riscos para os doentes envolvidos na investigação clínica.

#### 2.3.4 Centros e pessoal do estudo - qualificações

O responsável pelo estudo deve definir os papéis e responsabilidades relacionadas com a investigação clínica, selecionando centros qualificados, um investigador coordenador e nomeando colaboradores. Nos estudos multicêntricos, deve ser nomeado um investigador líder em cada centro ou local envolvido, além do investigador principal que é responsável pela investigação em geral. Se vários países estiverem envolvidos na investigação, poderá ser necessário um investigador principal para cada país, em virtude dos regulamentos nacionais.<sup>15</sup> O investigador principal deve ter experiência prévia com o dispositivo, bem como conhecimento acerca dos regulamentos relevantes. Para assegurar que os investigadores principais conhecem suficientemente os regulamentos relevantes, é importante contactar a Agência Reguladora Nacional.

O investigador líder em cada centro é responsável por demonstrar que o centro tem o número exigido de participantes necessários para a investigação, que o centro tem os recursos adequados e uma equipa de investigação qualificada para desenvolver o estudo. Todos os papéis e responsabilidades devem ser descritas, com acordo formal escrito.



O responsável tem também a responsabilidade de registrar o nível de conhecimento e experiência dos centros e dos investigadores envolvidos no estudo, e dar formação se necessário ou requerido.

Uma configuração possível para registrar todos os elementos relevantes num centro de estudo é apresentada no Apêndice 2.

**Para mais informação sobre responsabilidades do investigador principal nomeado nos centros envolvidos, pode ver: 15. ISO14155:2011 (E), p. 28: 9**

### 2.3.5 Organizações de investigação contratadas (OIC)

A OIC pode ser uma pessoa ou organização contratada pelo responsável para desempenhar as funções e deveres de um ou mais investigadores clínicos. Essas funções podem ser descritas no contrato.

### 2.3.6 Recrutamento de doentes ou participantes

Documentos importantes relacionados com os participantes no estudo são:

- Ficha de recrutamento/ identificação do participante apresentando uma visão geral do estado dos participantes registados para investigação. Deve ser atribuído um código de identificação a todos os participantes.
- Um formulário de consentimento informado, livre e esclarecido, aprovado pelo painel/comissão de ética relevante: todos os

participantes que concordam participar na investigação devem assiná-lo antes de qualquer envolvimento (para mais informações ver capítulo sobre gestão dos riscos).

- Formulário de relatório de caso (FRC): este documento deve recolher todos os dados relevantes de cada participante inscrito. Todos os dados dos participantes devem ser mantidos completamente confidenciais e em consonância com a legislação de proteção de dados específica do país.
- Plano de monitorização: este plano deve permitir ao responsável do estudo monitorizar de forma apropriada a extensão e natureza da investigação clínica, incluindo a estratégia para verificação da fonte de dados. Os momentos de monitorização devem relacionar-se com o desenho do estudo, a complexidade, o tamanho, pontos fundamentais de recolha de dados e metas primárias da investigação clínica.

Um exemplo de formulário combinado de recrutamento/monitorização é apresentado no Apêndice 3. Para efeitos de recrutamento, devem ser definidos critérios claros de inclusão e exclusão. A tabela 2 apresenta um conjunto de exemplos de critérios.

Uma estimativa de taxa de abandono esperada ou taxa de desistência deve ser realizada antes do início do estudo (ex.,

baseado nos resultados de outras publicações de investigações clínicas sobre terapias comparáveis). Pode encontrar um

exemplo de possíveis critérios de desistência na tabela 3.

**Tabela 2 – Exemplos de critérios de inclusão e exclusão**

<b>Critérios</b>	<b>Úlcera venosa</b>
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico baseado na classificação CEAP (C6)<sup>22</sup></li> <li>• Consentimento informado, livre e esclarecido do doente</li> <li>• Doentes de ambos os sexos</li> <li>• Tamanho da ferida: úlceras de perna dos 2 aos 100 cm<sup>2</sup></li> <li>• Efetuam terapia compressiva pelo menos há 2 semanas antes da inclusão</li> <li>• Idade entre os 20 e os 80 anos</li> </ul>
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença arterial severa</li> <li>• Doença arterial periférica oclusiva sintomática ou assintomática, valores de pressão arterial maleolar com redução do índice tornozelo/braço (&lt;0,8, se não fizer parte do desenho do estudo)</li> <li>• Doentes acamados/sem mobilidade (se não fizer parte do desenho do estudo)</li> <li>• Pessoas diabéticas insulino-tratadas</li> <li>• Doentes que fazem citostáticos ou medicação imunossupressora</li> <li>• Alergia a algum dos materiais utilizados no estudo</li> <li>• Grávidas ou no período de lactação</li> </ul>

**Tabela 3 – Exemplos de critérios de desistência**

<b>Critérios</b>	<b>Úlcera venosa</b>
Critérios de desistência	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolução negativa da situação geral da doença, se não for indicado no desenho da população do estudo</li> <li>• Evolução negativa na situação clínica específica em estudo (a continuidade de participação não é benéfica tendo em conta o interesse do doente)</li> <li>• A condição da ferida</li> <li>• Não concordância do doente</li> <li>• Desistência de consentimento por parte do doente (deve ser documentado)</li> <li>• Mudança nas medidas ou eventos que afetam os critérios alvo (p. ex.: iniciação, mudança ou descontinuidade na hormonoterapia, tratamento diurético)</li> <li>• Infeções inesperadas (se não fizer parte do desenho do estudo)</li> </ul>

### 2.3.7 Logística das amostras clínicas

A rotulagem das amostras clínicas depende dos regulamentos nacionais. Na maior parte, deve incluir toda a informação incluída no rótulo do produto certificado (p. ex., nome do produto (se não for “cego”), nome e morada do produtor, condições de armazenamento, método de esterilização, e data de validade). Além disso, deve acrescentar um rótulo a indicar que é uma “amostra de investigação clínica”. Para investigações clínicas não-cegas que usam produtos certificados com instruções de utilização, não é necessária marcação adicional se o estudo não for aleatorizado. Deve ser produzida uma tabela incluindo informação acerca das amostras enviadas para cada um dos centros. Em cada centro, o investigador líder deve assegurar-se de que as amostras são usadas apenas para investigação clínica e cuidadosamente armazenadas (condições de armazenamento trancado).

### 2.3.8 Plano financeiro

O patrocinador precisa de garantir que é desenvolvido um plano financeiro para a investigação clínica.<sup>6</sup> O orçamento financeiro tem de garantir que a investigação clínica pode ser realizada e incluir um plano para perdas de patrocinadores do estudo (p. ex., devido a insolvência) ou termo antecipado da investigação clínica. Normalmente o orçamento é avaliado pela comissão de ética, assim como pela autoridade responsável.

#### Para mais informação sobre o papel do patrocinador e financiamento, pode ver:

6. European Medicines Agency, ICH topic E6 (R1). Disponível em: [#### Especificamente para ensaios clínicos aleatorizados](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268adfor clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35: 4, 494–500.</a></p></div><div data-bbox=)

As instruções detalhadas para ensaio clínico aleatorizado devem ser escritas no protocolo e seguidas rigorosamente. As decisões da comissão de ética (pré e pós comercialização), e as aprovações pelas autoridades responsáveis devem ser incluídas no ficheiro do estudo (especialmente para ensaios de produtos pré comercialização).

#### Especificamente para estudos de coorte

- Os detalhes do estudo devem ser escritos no protocolo e seguidos rigorosamente.
- Os dados clínicos poderão ser analisados retrospectiva ou prospetivamente.
- Os dispositivos médicos têm de ser usados de acordo com as suas “instruções de utilização” (estudo pós comercialização).

#### **[!]** Erros frequentes

Uma lista de erros frequentes relacionados com a gestão do estudo é fornecida na Tabela 4.

**Tabela 4 – Erros frequentes relacionados com a gestão do estudo (versão modificada da tabela do Documento da EWMA: conclusões/resultados em estudos controlados e comparativos de feridas incuráveis, 2010)**

- Não são preparados contratos
- Não são descritas as diferentes tarefas dos vários participantes (p. ex. patrocinador, investigador principal, investigador clínico, colaboradores clínicos no centro)
- Ausência de plano financeiro
- Formulários do estudo incompletos
- O formulário de consentimento informado dos doentes não é claro
- Ausência de aprovação ética ou das autoridades
- Ausência de partes da brochura do investigador (p. ex: biocompatibilidade, avaliação do risco-benefício da investigação clínica)
- Avaliação estatística não se adequa ao objetivo (p. ex: baixa potência do estudo, ausência de padrões de referência noutros estudos)
- Insuficiente monitorização/auditoria (p.ex: demasiadas questões abertas, adaptações incorretas dos FRCs pelos investigadores, o consentimento informado não está assinado pelo doente ou o doente não foi adequadamente informado pelo investigador)
- O relatório dos eventos adversos (graves) é insuficiente (ausência de relatórios atempados dos investigadores clínicos ou promotores, descoordenação, ausência de apresentação de medidas corretivas, quando necessário)
- Os investigadores clínicos não têm experiência em estudos de dispositivos médicos e regulamentação relacionada
- Seleção incorreta do grupo de comparação (ausência de definição dos cuidados-tipo)
- Insuficiente recrutamento de doentes em cada centro dentro no prazo definido
- Ausência de validação da avaliação subjetiva
- Nenhuma descrição das técnicas de medida objetivas e subjetivas
- Nenhuma linha de base comparável entre os doentes dos grupos
- Avaliação dos resultados primários de forma não cega
- Métodos de aleatorização incorretos
- Definição insuficiente dos objetivos primários e secundários/medidas de resultados
- O número de doentes não é baseado num cálculo prévio do tamanho da amostra
- O método de aleatorização é insuficientemente, ou não é mesmo descrito
- A avaliação dos resultados não é totalmente objetiva
- Não é utilizada a análise da “intenção de tratar”
- Populações de estudo heterogéneas
- O número e as razões das desistências de doentes não foram identificados
- Não especificação de tratamentos adjuvantes
- Tamanho da amostra pequeno combinado com múltiplas medidas de resultados
- Relatórios de múltiplos resultados ao longo de longos períodos de tempo (aumenta a probabilidade da ocorrência de erros do tipo I)

# Capítulo 3: Recolha de dados

## 3.1 Inclusão, monitorização e garantia da qualidade

É importante que selecione doentes de acordo com o plano da investigação clínica, que deve estipular os critérios claros de inclusão ou exclusão (ver capítulos 2 e 3). O Apêndice 3 mostra um exemplo de um formulário de recrutamento e monitorização.

É boa prática nomear um comité de peritos clínicos e de estatística independentes para avaliar os dados do estudo numa ou mais ocasiões planeadas enquanto a investigação decorre. Após cada reunião de avaliação de dados, os comités de monitorização farão recomendações ao promotor ou ao grupo de acompanhamento da investigação, que são também reportadas aos conselhos de revisão institucional ou ética. Por exemplo, o comité de monitorização de dados pode recomendar alterações ao protocolo, procedimentos de estudo adicionais para avaliar a segurança ou eficácia, ou a conclusão antecipada de uma investigação por razões de segurança ou eficácia.

A recolha de dados deve refletir o conteúdo do protocolo do estudo e não ser ambígua no sentido de que devem fornecer a informação necessária para responder às questões definidas no protocolo (ver secção 2.2 métodos).

A responsabilidade geral de assegurar a qualidade do estudo cabe ao responsável do estudo.

Para promover medidas de garantia e controlo da qualidade na recolha de dados deve ser feito o seguinte:

- Manter procedimentos de qualidade escritos para assegurar que os dados são gerados, documentados e registados de acordo com os modelos internacionais (p.ex. ISO 14155:2011).
- Manter registos para documentar a conformidade de todas as partes envolvidas na investigação (ver secção 2.3.1).

### Para mais informação sobre enviesamento, pode ver:

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

### Para mais informação sobre procedimentos de qualidade, pode ver:

15. ISO14155:2011 for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 4, 494–500.

**Tabela 5 – Enviesamento de seleção e enviesamento de desempenho**

	<b>Prática aceite</b>	<b>Aplicação no tratamento de feridas</b>
Enviesamento de seleção (todos os doentes elegíveis devem ter a mesma hipótese de receber a intervenção. Ambos os grupos são similares de base).	Distribuição aleatória, distribuição oculta.	Não há questões particulares para os estudos de tratamento de feridas, e devem ser feitos todos os esforços para fazer uma distribuição aleatória dos doentes nos grupos.
Enviesamento de desempenho (todos os doentes devem receber exatamente o mesmo tratamento, com exceção da intervenção do estudo).	A distribuição do tratamento é oculta para os participantes e para os clínicos (que administram a intervenção) que também desconhecem a distribuição do tratamento.	Os detalhes dos cuidados tipo devem ser explicitados. Pode ser difícil de conseguir, mas o mais alto nível de ocultação deve ser utilizado no âmbito de um ensaio clínico aleatorizado. Estudos duplamente cegos são frequentemente difíceis, mas a avaliação cega (ou independente) dos resultados deve ser obrigatória (especialmente se o estudo não for cego). A análise cega dos dados deve ser fácil de fazer.

### 3.2 Conjunto mínimo de dados

Para aumentar o potencial de os estudos serem comparados de forma robusta, ou serem comparados em meta-análise, é importante que comecemos a chegar a acordo quanto a elementos a desenvolver no conjunto de dados que são recolhidos nos estudos. Um conjunto mínimo de dados<sup>23</sup> fornece uma lista de itens e definições necessárias para a recolha de dados, com vista a criar registos úteis de dados de doentes. É fundamental que os parâmetros que, como já sabemos, produzem efeito na condição do doente (no nosso caso, feridas) sejam incluídos no conjunto mínimo de dados.

Com vista a padronizar a recolha de dados dentro do campo da pesquisa de tratamento de feridas, é importante que os clínicos nos vários países bem como os tratamentos, utilizem um conjunto mínimo de dados essenciais para desenvolver uma

investigação nesta área. Os dados padronizados permitirão aos clínicos comparar dados entre populações, ambientes, áreas geográficas e tempo.

Atualmente, a investigação do tratamento de feridas não utiliza padronizadamente um conjunto mínimo de dados. A EWMA considera que este aspeto é um passo importante para obter mais dados comparáveis na investigação sobre feridas. Isto iria também ao encontro dos pedidos para um maior cruzamento de dados a nível europeu sobre a melhor prática nos métodos de tratamento e os aspetos económicos da saúde.

O conjunto de dados que sugerimos e que são enumerados na tabela 6 incluem as nossas propostas para a informação que necessita de recolher sobre o doente e que servirá de base à avaliação do resultado do produto ou do método de tratamento aplicado.

**Tabela 6 – Lista de variáveis comuns a referir nos estudos sobre feridas crónicas: úlceras da perna**

Domínios/ Variáveis		5	Resultados indicados pelo doente
<b>1</b>	<b>Dados Sócio demográficos</b>	5.1	Qualidade de vida relacionada com a doença específica (numérico, pontuação global)*
1.1	Idade (numérico, anos)*	5.2	Dor (classificar: escala analógica visual 1-10)
1.2	Sexo (1=H, 2=M)	Se relevante	Qualidade de vida em geral (pontuação global) Utilizar um instrumento de medida, p. ex.; OMS <a href="http://who.int/mental_health/publications/whoqol/en">http://who.int/mental_health/publications/whoqol/en</a>
1.3	Nível sócioeconómico	<b>6</b>	<b>Tratamento</b>
1.4	Situação Profissional	6.1	Outro tratamento tópico da ferida
Se relevante	Habituação, segurança social/seguros, área geográfica/região	6.2	Tratamentos adicionais (p. ex., terapia compressiva)
<b>2</b>	<b>Saúde em geral</b>	6.3	Medicação para a dor
2.1	Peso (numérico, Kg)*	6.4	Uso de antibióticos (sistémicos)
2.2	Altura (numérico, cm)*	6.5	Desbridamento: cirúrgico, etc (descrever a frequência)
2.3	IMC (fórmula, Kg/cm <sup>2</sup> )	Se relevante	Outros tratamentos relevantes para o cuidado à ferida
2.4	Comorbilidades	<b>7</b>	<b>Cuidados de saúde/ economia da saúde</b>
2.5	Polimedicação	7.1	Prestadores de cuidados
2.6	Estado nutricional	7.2	Utilização de recursos (definir a perspetiva de custos)
2.7	Estado vascular: IPTB	7.3	Dias de trabalho (numérico)*
2.8	Estado vascular: insuficiência venosa	7.4	Despesas correntes (numérico, moeda local ou euros)*
<b>3</b>	<b>História da ferida</b>	7.5	Qualidade dos cuidados de saúde (utilizar indicadores padrão)
3.1	Localização	* Variáveis numéricas para a análise; incluir média, desvio padrão, mediana, máximo e mínimo O conjunto de dados é baseado na proposta de Mathias Augustin, Prof. MD, Depart. Dermatology, University Clinics of Hamburg	
3.2	Etiologia		
3.3	Duração da patologia da ferida (numérico, meses/anos)*		
3.4	Duração da ferida alvo (numérico, meses/anos)*		
<b>4</b>	<b>Condição da ferida e resultados</b>		
4.1	Número de feridas (Numérico)*		
4.2	Tamanho/área da ferida alvo (numérico, cm <sup>2</sup> /cm <sup>3</sup> )*		
4.3	Tempo para cicatrização completa (numérico, dias/meses)*		
4.4	Formação de tecido de granulação (%) (só se for meta primária)		
4.5	Taxa de cicatrização (%)		
Se relevante	Taxa de amputação (numérico)*, área da ferida: todas as feridas (numérico, cm <sup>2</sup> )		

Estes são baseados numa avaliação das questões fundamentais que, segundo já se sabe, afetam o resultado das úlceras da perna e que devem ser tidas em consideração ao definir as medidas de resultado do estudo. Estes fatores podem influenciar a generalização dos dados.

**Para mais informação sobre conjunto mínimo de dados, pode ver:**

23. Werley, H.H., Devine, E.C., Zorn, C.R., et al. The Nursing Minimum Data Set: abstraction tool for standardised, comparable, essential data. *Am J Public Health* 1991; 81: 4, 421–426.

patients with venous disorders of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 4, 494–500.



# Capítulo 4: Uso dos dados

**A**o analisar, interpretar e reportar os dados recolhidos, é importante seguir o plano inicial de descrição e avaliação dos dados. Se houver necessidade de um desvio do plano original, as razões devem ser claramente descritas.

Para evitar enviesamentos, é boa ideia separar a recolha de dados e a condução do estudo da análise e apresentação de dados (ou seja, serem realizados por equipas diferentes).

Na secção seguinte, encontrará alguns conselhos gerais relacionados com feridas, sobre a gestão, análise, interpretação, apresentação e publicação de dados.

Tome em atenção que os procedimentos para reportar às comissões de ética de diferentes países têm regras diferentes.<sup>24</sup>

**O European Network of Research Ethics Committees (EUREC) fornece ligações sobre legislação**

24. [www.eurecnet.org/index.html](http://www.eurecnet.org/index.html)

**Para mais informação sobre documentação de dados, pode ver:**

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

3. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; *BMJ* 2010; 340:c869.

## 4.1 Gestão de dados

Os aspetos seguintes, relativos a uma boa gestão dos dados, são fundamentais para uma boa condução do estudo e devem sempre ser observados para assegurar que a qualidade do estudo e os preceitos éticos são cumpridos.

### 4.1.1 Documentação de dados

Todos os participantes inscritos na investigação clínica (incluindo os que foram retirados ou perdidos no *follow up*) devem ser tidos em conta e documentados de forma a provar que os dados não foram inventados e a evitar entradas duplicadas. Isto é normalmente feito garantindo que os dados dos doentes são assinados e datados, e podem ser tratados usando um formulário de recrutamento ou monitorização (ver Apêndice 3), ou bases de dados eletrónicas.<sup>1,3,15</sup>

Os estudos sobre tratamento de feridas têm frequentemente altas taxas de abandono devido ao tipo de participantes, e estes pormenores devem ser relatados, incluindo informação acerca da razão por

que foram retirados. Utilizar um período de entrada para abordar a mudança no estado da ferida pode aumentar a homogeneidade dos grupos e reduzir a taxa de abandono. Os estudos devem planejar os recrutamentos tendo em conta possíveis retiradas, especialmente quando os períodos de intervenção são longos.

Se a saída se dever a problemas relacionados com a segurança ou desempenho do dispositivo em investigação, o investigador deve pedir a permissão do participante para ser seguido fora do contexto de investigação clínica.

Para evitar enviesamentos de desgaste, a prática recomendada é assegurar que:

- Todos os grupos são seguidos ao mesmo tempo;
- As taxas de desistência não são altas em qualquer um dos grupos;
- Ambos os grupos devem ser semelhantes no que se refere aos doentes que se mantêm na análise (e semelhantes à base de referência).

#### 4.1.2 Confidencialidade

Todos os envolvidos na investigação, e ao longo de toda investigação, devem cumprir todos os requisitos relacionados com a confidencialidade dos dados dos doentes e dos resultados do estudo.

Todos os dados devem ser protegidos contra acesso não autorizado. A privacidade de cada participante e a confidencialidade da sua informação deve ser preservada nos relatórios e aquando da publicação de quaisquer dados.

#### 4.1.2 Acesso aos dados

O investigador principal ou a instituição podem ter acesso direto à fonte de informação durante e após a investigação clínica para monitorização, auditoria, avaliação da comissão de ética e inspeções da autoridade reguladora. Também é necessário que o investigador principal ou a instituição obtenham permissão para acesso direto aos documentos originais dos participantes (o consentimento informado, livre e esclarecido é um pressuposto; ver secção 2.3.5), da administração hospitalar e das autoridades reguladoras nacionais, antes de começar a investigação clínica.

#### 4.2 Análise

As análises (p. ex., desempenho de um dispositivo médico, um penso para ferida), que foram pré-especificadas no protocolo do ensaio (preparado na fase inicial) devem ser utilizadas. Se a análise de subgrupos não foi previamente definida, os autores devem indicar que subgrupos foram examinados e incluir justificação para estas análises.

25. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) é uma plataforma oficial para registo dos ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, gerido pela National Library of Medicine (NLM) dos Estados Unidos, foi o primeiro registo online de ensaios clínicos e é o maior e mais usado internacionalmente.

European Union Clinical Trials Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Portal Nacional de Registo de Ensaios Clínicos:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portaI/PORTAL\\_PNEC](http://www.infarmed.pt/portal/page/portaI/PORTAL_PNEC)

Deve, por isso, relatar que análises foram pré-especificadas e disponibilizar o protocolo do ensaio, para que os leitores interessados o possam consultar para encontrar a informação.

Para investigação patrocinada por uma empresa, ou se desejar publicar os resultados da sua investigação em revistas altamente reconhecidas, é obrigatório que o estudo esteja registado numa base de dados pública (p. ex. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>25</sup>) antes de a investigação começar. Deve por isso considerar previamente este requisito.

No geral, é recomendado que a seguinte informação seja incluída na análise:<sup>1,3,13,15</sup>

- Avaliação de desempenho e segurança:
  - Identificar os conjuntos de dados considerados mais importantes para a demonstração do desempenho global.
  - Fazer um resumo de todos os eventos adversos e eventos adversos do dispositivo, incluindo o estudo da sua gravidade, tratamento necessário, solução e opinião relevante do investigador principal quanto à relação causal com os dispositivos ou procedimentos em investigação;
  - Fazer uma tabela que compile todas as deficiências observadas do dispositivo que possam ter provocado efeitos adversos sérios,

e todas as ações corretivas levadas a cabo durante a investigação clínica.

- Análises de subgrupo pré-planeadas e adequadas a populações especiais (p. ex., sexo, subgrupos raciais/culturais/étnicos);
- Um relatório sobre todos os participantes, descrevendo como procedeu relativamente a dados em falta ou desvio(s) na análise, incluindo participantes que não passaram nos testes de despistagem, perdidos no *follow-up*, retirados ou descontinuados da investigação clínica e os respetivos motivos (ver capítulo 4.1 gestão de dados).

### 4.3 Interpretação

A interpretação dos dados deve identificar observações clínicas significativas e relatar os resultados clínicos relevantes. Como resultado de um bom planeamento inicial e da definição apropriada de medidas de resultados primários, os resultados devem ser interpretáveis dentro do tamanho da amostra selecionada para inclusão no estudo.

Para evitar enviesamento de deteção, a interpretação deve ser baseada no planeamento inicial da investigação, tal como é delineada na caixa.

Como referido anteriormente, a ocultação pode ser um desafio nos estudos sobre feridas, mas esta recomendação deve ser cumprida sempre que possível (ver

capítulo 2.2.7 Métodos: procedimento cego).

**Para mais informações sobre a análise de dados e relatório, pode ver:**

1. Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence inwound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.
3. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials; *BMJ* 2010; 340: c869.
13. MEDDEV 2.7.1 Rev. 3, Guidelines on Medical Devices, Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies, Dec 2009
15. ISO 14155: 2011

Para fazer generalizações sobre os resultados, devem ser consideradas questões relacionadas com a validade externa e aplicabilidade desses resultados. Estas considerações devem ser feitas na fase de planeamento, porque a recolha de dados deve comprovar estes aspetos da interpretação (p. ex. o risco de enviesamento por seleção saudável pode comprometer a validade dos resultados generalizados).

Para garantir que a análise que se faz é apropriada e de alta qualidade, é sempre recomendável envolver um estatista com experiência logo desde o momento inicial de desenho da investigação. Quando os resultados do estudo são para possível uso por entidades reguladoras, deve ser incluído nos investigadores um bioestatista qualificado, senão os dados podem não ser

aceites para revisão (ver capítulo 2.2 Métodos).

Sempre que possível, faça um plano de análise estatística (PAE). O PAE é um plano para analisar os resultados do estudo. É escrito por estatistas e aprovado por reguladores antes da conclusão do estudo.

Leia o PAE, mas não esteja demasiado preocupado em compreender todos os pormenores estatísticos.

**[!] Limitações**

Lembre-se de discutir as limitações importantes do estudo que não foram previstas antecipadamente, como parte da interpretação de dados. Uma discussão sobre a(s) razão(ões) das limitações imprevistas e o que elas nos poderão dizer sobre as medidas dos resultados em questão, pode ser uma parte relevante e útil da interpretação dos resultados, que não deve ser ignorada.

**Para evitar enviesamentos de deteção:**

- Fornecer uma definição precisa do resultado, incluindo períodos de *follow-up* adequados que tome em consideração taxas de recorrência;
- Definir um método válido e confiável para medir os resultados (a medida de resultado deve ser objetivamente mensurável e repetível);
- Garantir uma duração apropriada de *follow-up*, adequada para identificar resultados;
- Assegurar que os investigadores (responsáveis por avaliar os resultados) são cegos relativamente à afetação inicial do tratamento;
- Assegurar que os investigadores são cegos relativamente a outros fatores importantes de confusão ou prognóstico.

#### 4.4 Conteúdo: Relatório e artigo científico

Os relatórios do estudo destinam-se a dar uma visão completa do processo de investigação e dos resultados, enquanto que um artigo científico submetido para publicação numa revista pode focar-se em partes específicas do estudo e vai precisar de manter o interesse dos leitores, p. ex., dando a informação de forma concisa. Isto pode ser difícil de conseguir, porque o artigo tem de incluir detalhes suficientes para permitirem uma análise/avaliação crítica. Assim, quer o público a que se destinam quer o conteúdo, diferem nestes dois tipos de publicações de investigação.

As questões seguintes são centrais quando se avalia o seu público: que nível de conhecimento tem, quais são os seus interesses, porque irão ler o relatório ou o artigo (p. ex., avaliação do produto ou interesse no tema), e deve o texto ser curto e conciso ou uma descrição mais longa e aprofundada de resultados específicos?

##### 4.4.1 Relatório

Quando se faz um relatório destinado a uma autoridade local ou internacional, a informação incluída deverá ser detalhada e conter todos os resultados relevantes para uma avaliação profunda do produto ou do método de tratamento em questão.

**Para uma sugestão pormenorizada sobre o conteúdo do relatório de avaliação clínica, pode ver:**

13. MEDDEV 2.7.1 Rev. 3, Guidelines on Medical Devices, Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies, Dec 2009

15. ISO 14155: 2011 (dá um esboço claro do conteúdo)  
2010; 19: 6, 237–268.

O relatório deve incluir o seguinte:<sup>13, 15</sup>

##### 1. Detalhes gerais

- Indique todos os detalhes relevantes do nome do produto ou método de tratamento.
- Para produtos, inclua detalhes do fabricante.
- Inclua nome do investigador principal ou investigador coordenador.
- Indique se a investigação foi conduzida de acordo com as normas internacionais e regulamentação aplicável.

##### 2. Sumário

Breve resumo do conteúdo principal do relatório, de acordo com o objetivo do estudo.

##### 3. Introdução

##### 4. Descrição do produto ou método de tratamento e a aplicação pretendida

- Indique se o produto ou método de tratamento é uma nova tecnologia/método ou nova aplicação clínica/resultado da alteração gradual de uma tecnologia/método existente.
- Indicações terapêuticas e/ou de diagnóstico e reclamações

- Descreva os requisitos relevantes para o produto ou método de tratamento (p. ex., desempenho ou segurança).

## 5. Investigação clínica

- Contexto da avaliação, medidas de resultados e escolha dos tipos de dados clínicos.
- Considerações éticas e garantia de qualidade dos dados
- Tamanho da amostra e critérios de inclusão/exclusão
- Calendário de aplicação do tratamento
- Duração do *follow-up*
- Análise estatística, incluindo cálculos do tamanho da amostra e métodos.

## 6. Resultados

- Resumo dos dados clínicos e apreciação
- Inclua uma tabela dos dados clínicos usados na avaliação (indique se os dados se dirigem ao desempenho ou segurança do produto ou método de tratamento em questão).
- Análise de dados
- Desempenho: descreva a análise usada para avaliar o desempenho.
- Segurança:
  - Descreva a experiência completa com o produto ou método de tratamento (incluindo números e características dos doentes expostos ao dispositivo e duração do *follow-up*)
  - Faça um resumo dos eventos adversos relacionados, dando

particular atenção aos eventos adversos sérios.

- Indique se é necessária formação do utilizador final
- Folhetos sobre o produto e instruções de utilização: se estiver a avaliar um produto, indique se os folhetos sobre o produto e instruções de utilização fornecidos pelo fabricante são consistentes com os dados clínicos.

## 7. Conclusões

- Refira claramente as conclusões a que chegou sobre segurança e desempenho do produto ou método de tratamento através da avaliação, no que se refere ao uso pretendido.
- Indique se os riscos identificados tinham sido abordados nos dados clínicos.

Para um conteúdo detalhado de relatório de ensaios de dispositivos médicos, deve ler a informação detalhada na ISO 14155:2011.15 Inclui instruções específicas sobre como relatar questões éticas.

Se relevante, pode encontrar uma metodologia possível para documentar a análise e seleção de bibliografia, no âmbito de um relatório sobre pesquisa bibliográfica, em MEDDEV. 2.7.1.13

### 4.4.2 Artigos Científicos

No mínimo, o relatório do estudo e os artigos submetidos para publicação devem incluir as seguintes secções:

Resumo: enquadramento da investigação, procedimentos básicos, principais resultados e conclusões

- Introdução: enquadramento da investigação; porquê colocar esta questão de investigação?
- Métodos: o que fiz?
- Resultados: o que descobri?
- Discussão: o que pode significar? Por exemplo:
  - Considerações sobre possíveis mecanismos e explicações, incluindo resultados de segurança e de desempenho e avaliação de riscos e benefícios.
  - Comparação com descobertas relevantes de outros estudos publicados.
  - Limitações da presente investigação (e métodos usados para minimizar e compensar essas limitações).
  - Uma curta secção resumindo as implicações clínicas e de investigação do trabalho, adequadas à investigação em questão.

Pode também acrescentar uma conclusão, em que indica se os objetivos do estudo foram atingidos e mensagens fundamentais do estudo, dependendo dos requisitos de estilo da revista.

O(s) autor(es) do relatório são habitualmente os que contribuíram intelectualmente para o estudo e artigo, e não os que fizeram a recolha de dados (embora possam ser as mesmas pessoas).

A autoria deve ser esclarecida numa fase inicial do planeamento do estudo. Deve ser indicado o grau académico mais elevado de cada autor. Deve também lembrar-se de indicar a informação de contacto do autor para correspondência, e referir possíveis conflitos de interesse de cada autor.

Quanto ao cumprimento dos requisitos de conteúdo e formalidade dos artigos científicos, deve seguir as recomendações do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.<sup>26</sup>

Antes de submeter um artigo para publicação numa revista científica, deve saber qual é o limite de palavras e a formatação exigida pela revista (incluindo o estilo de referência). Quando incluir tabelas e imagens, é importante que tenham formatação correta e qualidade, e que sejam feitas referências claras no texto.

Dentro da área do tratamento de feridas, há uma preocupação geral porque um número substancial de estudos em diferentes áreas de intervenção que não são publicados ou não estão disponíveis em revistas indexadas. Contudo, todos os resultados de pesquisa devem ser submetidos a uma avaliação independente de pares e tornados disponíveis ao público, quer o resultado seja positivo ou negativo. Isto é importante para evitar o enviesamento de publicação (ver abaixo nota sobre enviesamento de publicação).

---

# Comentários finais

---

**E**ste documento pretende realçar aspetos fundamentais em que precisará de pensar ao planear, implementar, analisar ou relatar um ensaio clínico aleatorizado ou um estudo de coorte. Não é um guia exaustivo de todos os aspetos do processo, porque já existe um número substancial de diretrizes e recomendações, muitas das quais foram aqui mencionadas. Muitas das recomendações existentes para a implementação e para elaboração de relatórios de ensaios aplicam-se igualmente aos estudos de tratamento de feridas, assim como de qualquer outro problema de saúde, por isso não há necessidade de “reinventar a roda”. Contudo, todos sabemos que a qualidade de muitos estudos neste campo é fraca e estaríamos a prestar um mau serviço enquanto Associação Europeia de Tratamento de Feridas se não encorajássemos os nossos membros a aderirem ao desafio de melhorar a qualidade dos estudos para benefício dos nossos doentes.



# Referências Bibliográficas

1 Gottrup, F., Apelqvist, J., Price, P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: Recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; 19: 6, 237–268.

2 Clinical Guideline Development Methods: The Guidelines Manual (2012), National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: [www.nice.org.uk/guidelinesmanual](http://www.nice.org.uk/guidelinesmanual) [Acedido em Outubro de 2016].

3 Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: updated guide-lines for reporting parallel group randomized trials; *BMJ* 2010; 340: c869.

4 STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. Available at: [www.strobe-statement.org/](http://www.strobe-statement.org/) [Accessed May 2014].

5 PRISMA: Transparent reporting of systematic reviews and META-analysis. Available at: [www.prisma-statement.org/](http://www.prisma-statement.org/) [Accessed May 2014].

6 ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice (E6-R1). Step 4 Version, dated 10 June 1996. Available at: [www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html) [Accessed May 2014].

7 WMA Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: [www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/) [Accessed May 2014].

8 Regulatory Framework for The Medical Device Directive (Council Directive 93/42/EEC), as

amended by DIRECTIVE 2007/47/EC. Available at: [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/regulatory-framework/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/regulatory-framework/index_en.htm) [Accessed May 2014].

9 Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council: Good clinical practice in the conduct of clinical trials, Official Journal of the European Communities. Available at: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf) [Accessed May 2014].

10 Eucomed, Medical Technology: Ethics and Compliance. Available at: [www.eucomed.org/key-themes/ethics](http://www.eucomed.org/key-themes/ethics) [Accessed May 2014].

11 Harvard, L. How to conduct an effective and valid literature search. *Nurs Times* 2007; 103: 44, 32–33.

12 CASP Tools & Checklists, Critical Appraisal Skills Programme (CASP), <http://www.casp-uk.net/> [Accessed May 2014].

13 Guidelines on Medical Devices: Clinical evaluation – A Guide for Manufacturers and Notified, Bodies Clinical Evaluation, MEDDEV 2.7.1 Rev. 3, Dec 2009. Available at: [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm) [Accessed May 2014].

14 Schulz K. et al (2010): CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*;340:c332. Available at: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/> [Accessed May 2014].

- 15 Clinical investigation of medical devices for human subjects (2011): Good clinical practice, ISO 14155:2011(E), 2nd edition.
- 16 Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, June 2006 Clini-cal/Medical. Disponível em: [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071324.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071324.pdf) [Acedido em Outubro de 2016].
- 17 Rabe, E., Partsch, H., Junger, M., et al. Guidelines for Clinical Studies with Compression Devices in Patients with Venous Disorders of the Lower Limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 4, 494–500.
- 18 Burns, P.B., Rohrich, R.J., Chung, K.C. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.*, 128: 1, 305–310.
- 19.DGS. Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito. Disponível em:<https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/consentimento-informado-esclarecido-e-livre-dado-por-escrito.aspx> [Acedido em Outubro de 2016].
- 20 Stark, N. (2009): A New Standard for Medical Device Adverse Event Classification. *J Clin Res Best Prac* 2009; 5: 12. Available at: [https://firstclinical.com/journal/2009/0912\\_ISO\\_14155.pdf](https://firstclinical.com/journal/2009/0912_ISO_14155.pdf) [Accessed May 2014].
- 21 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA): Regulating Medicines and Medical De-vices (UK). Available at: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) [Accessed May 2014].
- 22 Eklöf, B., Rutherford, R.B., Bergan, J.J., et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous dis-orders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 6, 1248–1252.
- 23 Werley, H.H., Devine, E.C., Zom, C.R., et al. The Nursing Minimum Data Set: abstraction tool for standardized, comparable, essential data. *Am J Public Health* 1991; 81: 4, 421–426.
- 24 European Network of Research Ethics Committees – EUREC. Available at: [www.eurecnet.org/index.html](http://www.eurecnet.org/index.html) [Accessed May 2014].
- 25 ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- 26 Preparing for Submission, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Available at: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#g> [Accessed May 2014].
- 27 Groves, T. Fundamentals of good medical writing. *BMJ Open* (Power point presentation). Available at: [www.bmjopen.bmj.com/site/about/resources/Fundamentals\\_of\\_Good\\_Medical\\_Writing.ppt](http://www.bmjopen.bmj.com/site/about/resources/Fundamentals_of_Good_Medical_Writing.ppt) [Accessed May 2014].
- 28 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals International, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Updated December 2013. Available at: [www.icmje.org/recommendations/](http://www.icmje.org/recommendations/) [Accessed May 2014].
- 29 Lei n.º73/2015 de 27 de julho. Diário da República 1.ª Série. N.º 144
30. Lei 59/2019 de 8 de agosto. Diário da República n.º 151/2019, 1ª Série. N.º

# Apêndices

## Apêndice 1 – Formulário de sinopse do estudo para investigação in vitro, in vivo, ex vivo e clínica

<b>Título</b>	
<b>Acrónimo do estudo</b>	
<b>(número do estudo)</b>	
<b>Patrocinador</b>	
<b>Investigador e centros</b>	Investigador Clínico Principal: contactos
<b>Centros de investigação: contactos</b>	
<b>Objetivo do estudo</b>	
<b>Indicação (para ensaios clínicos)</b>	
<b>Material e Métodos</b>	
<b>Desenho do estudo</b>	
<b>Fase clínica da aplicação</b>	
<b>Comissão de Ética/Legislação Nacionais</b>	<p>De acordo com a legislação nacional e com a proposta da Declaração de Helsínquia:</p> <p>O Investigador Clínico Principal tem a responsabilidade de conduzir o estudo com os documentos apropriados (p.ex.: consentimento informado por escrito do doente), de acordo com a Declaração de Helsínquia II de 2000 e a ISO 14155:2011 “Investigação clínica de dispositivos médicos para participantes humanos – Boas práticas clínicas”, e de cumprir as exigências legais nacionais. Um “Consentimento Informado” do doente, assinado, tem de estar disponível para que o doente possa integrar o estudo.</p> <p>Para os dispositivos médicos certificados usam-se as “instruções para o uso”. A aprovação ética não é necessária, porque todos os produtos utilizados são dispositivos médicos para o tratamento de feridas licenciados, certificados pela CE e as instruções para o seu uso são certificadas, bem como são geralmente integradas nos procedimentos terapêuticos habituais dos centros.</p>
<b>Seguro dos participantes</b>	De acordo com a legislação nacional
<b>“Consentimento informado” dos participantes (doentes/voluntários)</b>	O “consentimento informado livre e esclarecido” deve ser assinado para ser possível a integração do participante no estudo.
<b>Período de tratamento</b>	
<b>Períodos de mudança de penso</b>	
<b>Duração do estudo</b>	
<b>Procedimento para tratamento</b>	Planificação
<b>Resultados primários</b>	

<b>Parâmetro (resultado) para ensaios clínicos</b>	
<b>Parâmetros de resultados secundários (resultados) para ensaios clínicos</b>	
<b>Critérios de inclusão</b>	
<b>Critérios de exclusão</b>	
<b>Aleatorização</b>	
<b>Saídas/Desistências</b>	
<b>Eventos adversos inesperados/Incidentes</b>	
<b>Procedimentos especiais (p. ex., terapia compressiva)</b>	
<b>Estatísticas</b>	Métodos Hipóteses Avaliação intercalar
<b>Documentação</b>	Manipulação
<b>Monitorização/Auditoria</b>	Visitas e auditorias pelos monitores e auditores

## Apêndice 2 – Colaboradores do centro envolvidos

Nome	Título e cargo	Tarefa	Iniciais	Período (de - a)	Assinatura (Investigador principal do centro)
Tarefa 1: Avaliar os doentes; 2: Aplicação do Consentimento Informado; 3: Avaliação médica; 4: Documentação com questionário (FRC); 5: Assinatura dos FRCs; 6: Outras (explicitar)					

