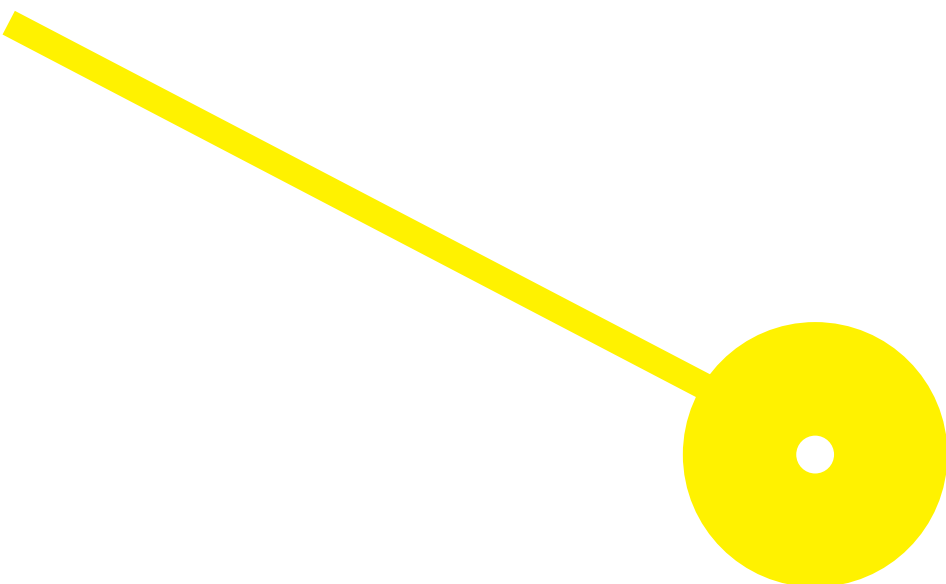




# Bioestatística em Contexto Empresarial

Heitor Rafael Teixeira Coelho

09/2024





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**



**BlueClinical**

An **Astrum** company

## **Bioestatística em Contexto Empresarial**

### **Autor**

Heitor Rafael Teixeira Coelho

### **Orientadores**

PhD / Sandra Alves / Instituto Politécnico do Porto Escola Superior de Saúde; centre for Health Studies and Research of the University of Coimbra/Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CEISUC/CIBB), Coimbra, Portugal

PhD / João Albuquerque/ Blueclinical- Investigação e desenvolvimento em saúde, Lda; CEAUL – Centro de Estatística e Aplicações, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal

**Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Bioestatística e Bioinformática Aplicadas à Saúde –pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## **Agradecimentos**

Começo por agradecer de forma especial à Cátia por todo o apoio e suporte durante esta jornada.

Por motivos similares agradeço ainda aos meus pais e ao meu irmão.

Quero ainda agradecer à professora Sandra, ao João Albuquerque e à Verónica Mendonça por toda a ajuda, toda a disponibilidade e paciência.

Agradeço também à BlueClinical an Astrum Company por esta oportunidade.

Por fim agradeço a toda a equipa da BlueClinical por me fazerem sentir integrado e por toda a ajuda que me deram durante o decorrer do estágio.

## **Acknowledgments**

I would like to start by giving a special thanks to Cátia for all her support during this journey. For similar reasons, I would also like to thank my parents and my brother.

I would also like to thank Professor Sandra, João Albuquerque and Verónica Mendonça for all their help, availability and patience.

I would also like to thank BlueClinical at Astrum Company for this opportunity.

Finally, I would like to thank the entire BlueClinical team for making me feel integrated and for all the help they gave me during my internship.

## **Resumo**

A bioestatística desempenha um papel crucial em ensaios clínicos, assegurando a integridade científica e a fiabilidade dos dados desde o planeamento até à comunicação dos resultados.

O presente documento retrata as atividades e o conhecimento adquiridos após a integração no departamento de Programação de Dados Clínicos e Estatística da BlueClinical an Astrum Company. Para ilustrar as atividades desenvolvidas, incluindo a elaboração de planos e listas de randomização, a programação de tabelas e a análise descritiva dos conjuntos de dados, apresenta-se a um estudo paralelo, prospetivo e randomizado, que avalia a segurança e eficácia de um fármaco para enxaqueca crónica, com dados simulados. Simularam-se 100 indivíduos, dos quais 60 foram randomizados para receber o medicamento ou placebo. Quanto à eficácia, o grupo tratado com o fármaco apresentou uma redução significativa no número de enxaquecas em comparação ao placebo. No entanto, não houve melhorias significativas na qualidade de vida ou na satisfação dos participantes. Quanto à segurança, o fármaco foi considerado seguro, sem um aumento relevante de eventos adversos em relação ao placebo.

Estas atividades permitiram o desenvolvimento de competências técnicas como a programação em R e o aprofundamento da análise estatística aplicada.

**Palavras-chave:** Investigação clínica; Bioestatística; Estatística Descritiva; Randomização

## **Abstract**

Biostatistics plays a crucial role in clinical trials, ensuring the scientific integrity and reliability of data from planning to reporting results.

This document describes the activities and knowledge acquired after joining the Clinical Data Programming and Statistics department at BlueClinical and Astrum Company. To illustrate the activities carried out, including drawing up randomization plans and lists, programming tables and descriptive analysis of data sets, we present a parallel, prospective, randomized study evaluating the safety and efficacy of a drug for chronic migraine, with simulated data. 100 individuals were simulated, 60 of whom were randomized to receive the drug or placebo. In terms of efficacy, the group treated with the drug showed a significant reduction in the number of migraines compared to the placebo. However, there were no significant improvements in the participants' quality of life or satisfaction. As for safety, the drug was considered safe, with no significant increase in adverse events compared to placebo.

These activities enabled the development of technical skills such as programming in R and a deeper understanding of applied statistical analysis.

**Keywords:** Clinical Research; Biostatistics; Descriptive Statistics; Randomization

## **Abbreviations and Acronyms**

CRF - Case Report Form

eCRF - Case Report Form Eletrónico

CRP - Clinical Research Partnership

CSR - Clinical Study Report

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

CRO - Contract Research Organization

CQ - Controlo de Qualidade

EMA - European Medicine Agency

EA - Eventos Adversos

TEAE - Eventos Adversos que Acontecem no Momento ou Depois do Tratamento

FDA - Food and Drug Administration

FCI - Formulário Consentimento Informado

ICH - Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos dos Medicamentos para Consumo Humano

MCMC - Markov Chain Monte Carlo

SOP - Standard Operating Procedures

CGRP - Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina

PAE - Plano de análise estatística

R&D - Research and Development

RAE - Relatório de Análise Estatística

TFL - Tabelas, Figuras e Listas

## Tabela de Conteúdos

<b>1.</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>Contextualização e Relevância do Estágio</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.1.</b>	<b>Entidade de Acolhimento</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2.</b>	<b>Objetivos e Metas</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3.</b>	<b>Estrutura do Relatório</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Estado da Arte</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.</b>	<b>Investigação Clínica</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.1.</b>	<b>Estrutura de um Ensaio Clínico</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2.</b>	<b>Bioestatística Aplicada a Ensaio Clínicos</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2.1.</b>	<b>O Papel da Estatística Descritiva nos Ensaio Clínicos</b> .....	<b>10</b>
<b>2.2.2.</b>	<b>Importância da Estatística Inferencial na Tomada de Decisões</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3.</b>	<b>Métodos de Bioestatística Aplicada a Ensaio Clínicos: Randomização</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3.1.</b>	<b>Importância da Randomização</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3.2.</b>	<b>Métodos de Randomização</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3.3.</b>	<b>Implementação</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4.</b>	<b>Métodos de Bioestatística Aplicada a Ensaio Clínicos: Programação de Tabelas, Figuras e Listas (TFL's)</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5.</b>	<b>Simulação de Dados</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5.1.</b>	<b>Aplicação da Simulação em Ensaio Clínicos</b> .....	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Caso Prático</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1.</b>	<b>Introdução, Desenho e objetivos do Estudo</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2.</b>	<b>Material e Métodos</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2.1.</b>	<b>Randomização</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2.2.</b>	<b>Variáveis em Estudo</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2.3.</b>	<b>Questionários</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2.4.</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3.</b>	<b>Resultados e Discussão</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3.1.</b>	<b>Características Demográficas dos Participantes</b> .....	<b>30</b>
<b>3.3.2.</b>	<b>Segurança do Tratamento</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.3.</b>	<b>Eficácia do Tratamento</b> .....	<b>33</b>

<b>3.3.4.</b>	Qualidade de Vida.....	34
<b>3.3.5.</b>	Satisfação com o Tratamento.....	35
<b>3.3.6.</b>	Conclusão .....	36
<b>4.</b>	Reflexão Final.....	38
<b>4.1.</b>	Síntese Das Principais Contribuições e Aprendizagens .....	38
<b>4.2.</b>	Reflexão Sobre Competências Desenvolvidas e Dificuldades Sentidas .....	39
<b>4.3.</b>	Conclusão .....	40
	Referências.....	41
	Anexos .....	46

## **Figuras**

<b>Figura 1:</b> Classificação dos tipos de investigação clínica. Adaptado de (6).....	4
<b>Figura 2:</b> Processo de recrutamento de participantes para ensaios clínicos. Adaptado de (14) ...	6
<b>Figura 3:</b> Pirâmide de evidência científica. Adaptado de (24) .....	9
<b>Figura 4:</b> Ilustração de possível esquema de randomização em bloco (43) .....	16
<b>Figura 5:</b> Ilustração de possível esquema de randomização estratificada (43).....	17
<b>Figura 6:</b> Código utilizado para a elaboração da lista de randomização .....	25
<b>Figura 7:</b> Excerto da lista de randomização gerada para o estudo do Inovador .....	26
<b>Figura 8:</b> Percentagem de indivíduos com sentimento positivo em relação ao tratamento com base no questionário TSQM.....	36

## **Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Classificação dos ensaios clínicos. Adaptado de (9) .....	5
<b>Tabela 2:</b> Estrutura e Conteúdo de um CSR segundo o ICH E3 (20).....	8
<b>Tabela 3:</b> Algumas medidas de tendência central e de dispersão (30).....	11
<b>Tabela 4:</b> Tabela de decisão e possíveis erros nos testes de hipóteses, Adaptado de (31).....	12
<b>Tabela 5:</b> Sinopse do Protocolo .....	21
<b>Tabela 6:</b> Variáveis de Estudo.....	26
<b>Tabela 7:</b> Síntese da Disposição dos Sujeitos.....	30
<b>Tabela 8:</b> Síntese das Características Demográficas.....	31
<b>Tabela 9:</b> Síntese dos Eventos Adversos Emergentes ao Tratamento (TEAEs) .....	32
<b>Tabela 10:</b> Distribuição dos TEAEs Segundo a sua Severidade .....	32
<b>Tabela 11:</b> Teste de Fisher para a Segurança do Tratamento.....	33
<b>Tabela 12:</b> Alteração Média no Número Mensal de Episódios de Enxaqueca, em Relação ao Valor de Base, aos 6 Meses .....	34
<b>Tabela 13:</b> Alteração Média na Pontuação Total do MSQ, em Relação ao Valor de Base, aos 6 Meses .....	35
<b>Tabela 14:</b> Pontuação Total no TSQM no final do estudo .....	35
<b>Tabela 15:</b> Tarefas desenvolvidas durante o estágio .....	38

## 1. Introdução

O presente documento visa relatar todas as atividades, experiências e conhecimento desenvolvidos e adquiridos durante o estágio curricular no departamento de Programação de Dados Clínicos e Bioestatística da BlueClinical an Astrum Company. O estágio na referida empresa decorreu no âmbito da disciplina Dissertação/Projeto ou Estágio, sendo uma componente essencial para a obtenção do grau de Mestre em Bioestatística e Bioinformática Aplicadas à Saúde. O estágio teve uma duração de 600 horas, durante as quais foram adquiridas e aplicadas técnicas de Bioestatística no contexto de Research and Development (R&D). O mesmo ocorreu sob a orientação da professora Doutora Sandra Alves, da Escola Superior de Saúde, e Doutor João Albuquerque, Bioestatístico na BlueClinical an Astrum Company.

O estágio contou ainda com a coorientação de Verónica Mendonça, Mestre em Bioestatística e Bioinformática Aplicadas à Saúde, e Coordenadora do Departamento de Programação de Dados Clínicos e Bioestatística da BlueClinical, an Astrum Company.

### 1.1. Contextualização e Relevância do Estágio

Na investigação clínica a quantidade de dados gerados diariamente cresce exponencialmente. Este volume de dados, embora crescente, não constitui necessariamente um aumento da informação gerada. Quase sempre é necessária a aplicação de métodos estatísticos para obter informação dos dados existentes. A fiabilidade dos resultados e validação das descobertas em investigação clínica está totalmente dependente dos métodos estatísticos utilizados ao longo do estudo (1). Neste contexto, o papel do Bioestatístico é essencial para a prática e desenvolvimento da investigação clínica, sendo necessário para o planeamento, condução e comunicação dos resultados (2).

Durante o estágio foi proporcionada a oportunidade de estar em contacto com métodos estatísticos frequentemente aplicados em contexto de R&D, nomeadamente, cálculo do tamanho amostral e estatísticas descritivas. Contudo, este não esteve limitado apenas à área da estatística como também foram transmitidos conhecimentos em programação. Neste ponto inclui-se a programação de listas de randomização e de tabelas que constituem o Relatório de Análise Estatística (RAE). Para além de todas estas tarefas foi realizado controlo de qualidade sobre documentos e *outputs* elaborados pelo departamento, ou que de alguma outra forma estavam relacionados com ele e com as atividades que desenvolve, tais como:

- Plano de análise estatística (PAE);
- Especificação do plano de randomização;
- Tabelas, figuras e Listas (TFL).

### 1.1.1. Entidade de Acolhimento

A *BlueClinical an Astrum Company*, instituição de acolhimento, foi fundada a 8 de Maio de 2012 e possui a sua sede em Matosinhos. Esta é uma empresa de investigação clínica especializada em ensaios clínicos de fase I e de bioequivalência. Está estruturada em três vertentes de negócio, cada uma com uma missão única e bem delineada (3):

- *Research and Development (R&D)* – Presta desde consultadoria até um serviço completo como *Contract Research Organization (CRO)* em ensaios clínicos em populações doentes, principalmente em ensaios precoces. Neste ramo de negócio a *BlueClinical an Astrum Company* oferece um serviço completo, podendo compreender desde o planeamento, à realização do ensaio, até à comunicação de resultados.
- Fase I – Conduz ensaios clínicos de fase I em sujeitos saudáveis e populações doentes específicas, sempre em conformidade com as normas regulamentares e requisitos éticos aplicáveis.
- *Clinical Research Partnership (CRP)*– Presta apoio operacional à investigação clínica de instituições de saúde parceiras.

Recentemente, mais concretamente em Novembro de 2023, a *BlueClinical* e outras empresas especializadas em investigação clínica, designadamente à Bioclever, Popsicube e Pharmalog uniram-se para a criação da nova CRO pan-europeia Astrum (3). Esta fusão veio não só expandir o alcance da *BlueClinical* a nível Europeu, como também expandir o leque de serviços fornecidos. A experiência aglomerada dos quatro membros fundadores, permite à Astrum atuar sobre todas as fases de desenvolvimento de medicamentos (4).

### 1.2. Objetivos e Metas

O estágio do qual surgiu o presente relatório surge de uma motivação pessoal de desenvolver e aprimorar tanto o conhecimento ao nível da estatística bem como do pensamento analítico.

O objetivo delineado para o estágio na *Blueclinical, an Astrum Company*, foi integrar a sua equipa de bioestatística, contribuindo ativamente nos processos desempenhados pela mesma em estudos em curso. Durante o período de estágio, definiram-se os seguintes objetivos específicos:

- Produção de listas de randomização: Participação em todos os estádios da criação de listas de randomização, desde a construção do plano de randomização, à programação em R de listas de randomização. Este processo assegura uma distribuição aleatória dos participantes nos diferentes grupos de estudo, sendo fundamental quer para a redução de vieses como para assegurar a validade dos resultados.
- Programação de Tabelas, figuras e listas (TFL's): Programar, em R, TFL's essenciais para uma fácil interpretação dos dados recolhidos. Este processo envolve a utilização de técnicas

estatísticas para facilitar a análise e interpretação dos resultados por parte dos pesquisadores e entidades reguladoras.

### **1.3. Estrutura do Relatório**

O presente relatório de estágio encontra-se dividido em 4 capítulos:

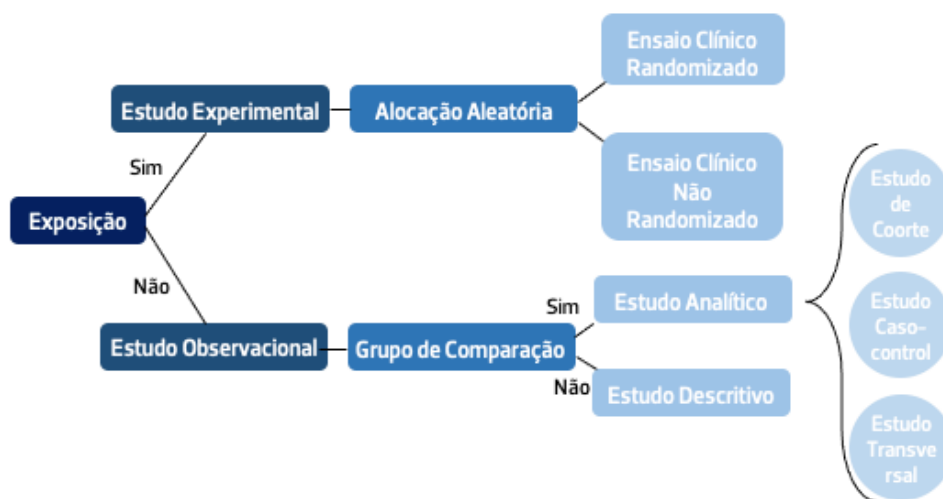
- **Capítulo 1: Introdução.** O atual e primeiro capítulo, serve de introdução e contextualização ao estágio. Este debruça-se essencialmente sobre a entidade de acolhimento e os objetivos definidos para o estágio.
- **Capítulo 2: Estado da Arte.** Neste capítulo é abordado o estado da arte na investigação clínica, incluindo conceitos gerais de bioestatística e metodologias aplicadas em ensaios clínicos, com ênfase nas técnicas aplicadas durante o estágio curricular. Neste capítulo aborda-se ainda a simulação de dados e a sua aplicação em ensaios clínicos.
- **Capítulo 3: Caso Prático.** Neste capítulo, é exposto um caso prático, onde serão aplicadas técnicas e processos aprendidos durante o estágio, num estudo simulado.
- **Capítulo 4: Discussão.** Este capítulo reflete sobre o conhecimento e as competências adquiridas durante o estágio. Além disso, apresenta uma reflexão sobre o impacto que esta experiência teve tanto nível profissional, bem como a nível pessoal.

## 2. Estado da Arte

### 2.1. Investigação Clínica

A investigação clínica, segundo a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, é definida como “todo o estudo sistemático destinado a descobrir ou a verificar a distribuição ou o efeito de fatores de saúde, de estados ou resultados em saúde, de processos de saúde ou de doença, do desempenho e/ou, segurança de intervenções ou da prestação de cuidados de saúde” (5). Este é um conceito em constante desenvolvimento, que pretende determinar a eficácia e a segurança de medicação, dispositivos médicos e métodos de diagnóstico (6). A sua aplicação é essencial para o aumento do conhecimento sobre a saúde humana e para o desenvolvimento de novos tratamentos seguros e eficazes (7).

Segundo a tipologia de intervenção do investigador, a investigação clínica pode ser classificada em duas categorias, experimental e observacional (8). Os diferentes tipos de investigação clínica e as suas ramificações podem ser observadas na **Figura 1**.



**Figura 1:** Classificação dos tipos de investigação clínica. Adaptado de (6)

Os ensaios clínicos, categoria de investigação clínica que se enquadra nos estudos experimentais, referem-se a “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (5). Este tipo de investigação, por sua vez, pode ser categorizado segundo fases e segundo o desenho de estudo. As diferentes fases existentes nos ensaios clínicos, bem como o seu objetivo podem ser consultados na **Tabela 1**. O desenho de estudo é influenciado pelo número de intervenções e como estas são administradas, e é escolhido tendo em conta as questões específicas que o estudo visa responder (6).

**Tabela 1:** Classificação dos ensaios clínicos. Adaptado de (9)

<b>Estudo Clínico</b>	<b>Objetivos</b>	<b>População</b>
Fase I	Avaliar biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica	10 a 100 voluntários saudáveis
Fase II	Estudo do perfil de segurança e tolerabilidade. Estudo da eficácia do produto investigacional na população alvo	50 a 500 sujeitos doentes
Fase III	Estudar eficácia	Número de sujeitos doentes, pode variar entre várias centenas a alguns milhares
Fase IV	Monitorizar segurança e eficácia, após a obtenção da autorização de introdução no mercado. Avaliar efeitos da utilização crónica e de longo prazo.	Indivíduos doentes na população em geral

### 2.1.1. Estrutura de um Ensaio Clínico

Independentemente da fase do ensaio clínico, todos seguem uma estrutura operacional semelhante. Esta estrutura baseia-se em *guidelines* específicas com intuito de garantir a validade científica e ética e a segurança dos participantes (10). Os ensaios clínicos iniciam com o seu planeamento. Neste período incluem-se a revisão da literatura, a identificação do problema, a formulação da hipótese, escrita de uma sinopse, identificação dos investigadores, escrita do protocolo, escrita do consentimento informado, escrita do *Case Report Form* (CRF) e elaboração de manuais procedimentais (11).

A elaboração do protocolo é um passo crucial para o desenvolver do ensaio clínico. Este documento serve de referência para a condução, análise e comunicação do ensaio clínico. Neste constam a justificação do estudo, o desenho do estudo, o plano de monitorização, a gestão de riscos, considerações éticas, objetivos, metodologias, critérios de inclusão/exclusão de participantes e métodos para a análise dos dados (12). Antes do início do estudo o protocolo deverá obter aprovação pelas autoridades regulamentares e pelos comités de ética aplicáveis para assegurar que todos os aspetos científicos e éticos foram adequadamente considerados. Um protocolo mal construído ou inadequado pode resultar em atrasos ou a não aprovação, custos financeiros adicionais ou riscos para a segurança dos participantes. Documentos como o E6 *Good Clinical Practices* e E8 *General Considerations for Clinical Trials*, desenvolvidos pelo Conselho Internacional para a Harmonização dos Requisitos Técnicos dos Medicamentos para Consumo Humano (ICH), apresentam-se como *guidelines* para uma construção correta deste documento (12).

Ainda durante a fase de planeamento é determinado o número e os centros onde decorrerão os ensaios clínicos. Durante este período os centros escolhidos são preparados para o início do estudo. Neste passo inclui-se o treino dos profissionais, a instalação dos equipamentos necessários para o estudo e a preparação para a recolha dos dados. Por fim há uma formalização do acordo com os centros para definir responsabilidades e garantir a conformidade com o protocolo (13).

Após o planeamento há um processo de submissão e aprovação regulamentar. Durante este processo são submetidos, às entidades regulamentares aplicáveis, o protocolo, o formulário de consentimento informado (FCI) e outros documentos necessários para a avaliação.

Quando o parecer das entidades regulamentares e dos comités de ética são positivos e os centros estão escolhidos, treinados e equipados inicia-se o processo de recrutamento de participantes. Essencialmente este é um processo de triagem dos candidatos com o objetivo de inscrever os candidatos que cumpram com os requisitos de inclusão e exclusão. Este processo compreende três fases, o recrutamento, o *screening* e a inscrição dos candidatos. O primeiro passo é então o recrutamento de potenciais participantes do estudo. Já na fase de *screening* é verificada a elegibilidade dos participantes consoante os critérios de inclusão/exclusão. Nesta fase é ainda apresentado aos candidatos o FCI. Este documento é redigido com o objetivo de expor para o candidato o objetivo do estudo, os potenciais riscos e benefícios, as avaliações e procedimentos bem como o seu impacto no participante e os direitos e responsabilidades dos participantes. A obtenção do consentimento do participante é feita a partir da assinatura deste documento pelo próprio ou, quando necessário, pelo seu representante legal. A inclusão do candidato no estudo apenas é realizada quando este documento é assinado (14). Por último a inscrição é o ato de incluir um candidato no estudo. É nesta fase que se procede à randomização, quando necessária, e alocação do tratamento. Na **Figura 2**, representa-se de forma esquemática todo este processo.



**Figura 2:** Processo de recrutamento de participantes para ensaios clínicos. Adaptado de (14)

A inscrição dos candidatos no estudo define o início da recolha de dados. A recolha de dados é uma etapa crucial dos ensaios clínicos. Esta etapa requer visitas regulares dos participantes, monitorização da adesão ao tratamento e a recolha de dados sobre a eficácia e segurança (15). A recolha de dados é feita segundo o CRF, de modo a garantir a integridade dos dados, uma vez que é essencial para a sua posterior análise. O CRF é um documento essencial onde se encontram registados todos os dados relevantes do estudo para cada participante, incluindo informações sobre a administração do tratamento, eventos adversos, e outros dados clínicos importantes. O CRF pode estar em formato papel ou eletrónico (eCRF), e deve ser desenhado de forma a capturar todos os dados necessários de maneira padronizada e precisa, minimizando a possibilidade de erros de transcrição e facilitando a subsequente análise estatística (16).

Durante todo o decorrer do ensaio clínico dá-se ainda um processo de monitorização. Este processo assegura que o estudo decorre conforme o especificado no protocolo e as regulamentações aplicáveis. A monitorização inicia-se com um processo de avaliação de risco. Nesta fase é feita uma identificação dos principais riscos que podem surgir durante o ensaio clínico. Os riscos são classificados em riscos que podem afetar a segurança dos participantes e riscos que podem afetar a integridade do estudo. Esta avaliação é depois tida em conta ao desenvolver o plano de monitorização. O nível de monitorização depende do risco inerente, contudo esta é essencialmente composta pela monitorização in loco e monitorização centralizada. Já a monitorização in loco pode ser ainda subdividida em visitas de monitorização planeadas e visitas de monitorização acionadas. A periodicidade da primeira é determinada no plano de monitorização, dependendo do risco inerente da intervenção e da experiência dos centros. Já o segundo tipo de monitorização in loco, como o próprio nome indica, apenas surge quando acionada. Os mecanismos para acionar esta visita são determinados no planeamento de monitorização e apenas na eventualidade de ocorrerem é que este tipo de visita é acionado (17).

O encerramento do ensaio compreende um conjunto de tarefas realizadas nos centros do ensaio que vão desde a preparação para a cessão da fase de recrutamento até à arquivagem do ensaio. Nesta fase incluem-se ainda a finalização da documentação e preparação dos dados para a posterior análise, a análise dos dados e a notificação dos resultados a todas as partes intervenientes (18).

As últimas etapas de um ensaio clínico são referentes à comunicação e publicação dos resultados. Estas duas etapas promovem a transparência do ensaio, através da disponibilização ao público sobre a condução e resultados do estudo. De entre estas, a comunicação dos ensaios clínicos é um requisito regulamentar e consiste na comunicação dos resultados ao comité ético e às entidades reguladoras. Esta comunicação é feita através de um *Clinical Study Report* (CSR) (18). Para a elaboração deste documento devem seguir-se as orientações fornecidas no documento ICH tópico E3 no qual são abordados a estrutura e conteúdo do CSR (19). Na **Tabela 2** encontra-se disponível um compêndio dos

elementos referidos pelo documento ICH tópico E3. Já a publicação diz respeito à publicação dos resultados do estudo numa revista científica independentemente dos resultados obtidos (19).

**Tabela 2:** Estrutura e Conteúdo de um CSR segundo o ICH E3 (20).

Secção	Descrição
1. Página Frontal	Neste elemento deverá conter o título do estudo, o produto investigacional, uma breve descrição sobre o desenho do estudo, o nome do promotor e do investigador principal, bem como a afiliação deste último, data de início e fim do estudo, a data do CSR e uma declaração que indique o cumprimento das boas práticas clínicas.
2. Sinopse	Sinopse breve que resume todo o estudo.
3. Introdução	Contexto e objetivos do estudo.
4. Objetivos do Estudo	Descrição dos objetivos do estudo.
5. Plano Investigacional	Descrição do desenho do estudo, identificando o tratamento e o modo de alocação, a população alvo incluindo critérios de seleção e de exclusão, nível de <i>blinding</i> , <i>endpoints</i> e variáveis a serem medidas, plano de análise estatística e o tamanho amostral bem como os métodos para o seu cálculo
6. Disposição dos Participantes	Descrição do número de participantes em todas as fases do estudo. Nesta secção deve-se incluir ainda os motivos de descontinuação após a randomização.
7. Avaliação de Eficácia	Nesta secção deverão ser descritos os participantes incluídos em cada análise de eficácia, as características demográficas e de <i>baseline</i> , os resultados para a eficácia e as conclusões retiradas sobre a eficácia.
8. Avaliação da Segurança	Descrição do número de pacientes expostos ao tratamento, duração e dose da exposição. Descrição dos eventos adversos (EA) observados bem como a sua análise. Deverão ainda ser incluídas listagens com eventos adversos graves bem como a sua análise e discussão, avaliações laboratoriais clínicas, destacando valores anormais e mudanças clinicamente significativas e apresentação e análise dos sinais vitais.
9. Discussão e Conclusão	Discussão sobre os resultados ponderando os riscos e benefícios do tratamento. Deve ainda ser discutida a sua relevância clínica e a importância dos dados obtidos

10. Tabelas, Figuras e Gráficos Referidos, mas não Incluídos no Texto	Nesta secção encontram-se todas as tabelas que foram mencionadas ao longo do documento, mas que não foram incluídas nas respetivas secções para não obstruir a leitura do documento.
11. Referências	Lista de todas as referências utilizadas para a elaboração do documento
12. Anexos	Materiais suplementares que fornecem informações detalhadas adicionais e suportam os dados apresentados no corpo principal do relatório. Incluindo o protocolo do estudo, CRF, certificados de auditoria, documentação para métodos estatísticos, listagens com dados dos participantes.

## 2.2. Bioestatística Aplicada a Ensaio Clínicos

Desenvolver tratamentos eficazes e seguros é um processo rigoroso e extremamente regulado (6,21), onde o nível de evidência gerado tem um papel crucial na validação científica de qualquer intervenção clínica (6,22,23). Na **Figura 3**, é possível observar os diferentes tipos de estudo e os níveis de evidência que estes apresentam. Através desta figura podemos observar que depois da meta análise, os ensaios clínicos são a principal fonte de evidência científica. Por este mesmo motivo, são considerados a fonte de evidência científica padrão na investigação clínica (6,21).



**Figura 3:** Pirâmide de evidência científica. Adaptado de (24)

A investigação clínica, pertencendo à área das ciências, baseia-se fundamentalmente em gerar e testar hipóteses com a finalidade de retirar conclusões significativas (6). Historicamente este processo, baseou-se principalmente no raciocínio clínico. Contudo, este método por si só não é suficiente para a obtenção de resultados fiáveis. Visto não permitir a redução de viés e erro amostral nem considerar a

variabilidade entre indivíduos, este método por si só é incapaz de obter validação externa dos resultados obtidos (6,21).

A incorporação de métodos estatísticos aliados ao raciocínio clínico evita uma errônea interpretação dos dados e permite ainda detetar subtis diferenças entre grupos experimentais (6). A bioestatística emerge assim como uma ciência analítica, um instrumento descritivo e um auxílio para a tomada de decisão na investigação clínica (21).

A bioestatística, em si, é um ramo da estatística aplicado às ciências biológicas. Em ensaios clínicos esta ciência tem um papel crucial desde a fase de planeamento e desenho do estudo até à fase de análise e interpretação dos dados (2). O planeamento do estudo garante um desenho de estudo adequado e um uso eficiente de recursos. Este passo é crucial para a análise estatística, uma vez que obtenção dos dados está diretamente dependente do desenho de estudo. Já a análise de resultados é essencial pois apenas uma correta e relevante análise permite a validação das inferências do estudo (25).

### **2.2.1. O Papel da Estatística Descritiva nos Ensaios Clínicos**

A estatística pode ser subdividida em duas áreas, a estatística descritiva e a estatística inferencial (26). A estatística descritiva pode ser encarada como o passo inicial na análise de dados (27). Esta fase consiste em diferentes métodos para organizar e resumir e descrever dados brutos (6). A organização obtida nesta fase auxilia na interpretação e leitura dos dados (28). Nos ensaios clínicos em particular, a sua aplicação é aconselhada anteriormente à aplicação da estatística inferencial para procurar diferenças entre grupos experimentais (6).

A estatística descritiva utiliza diversas ferramentas para caracterizar amostras, entre eles as medidas de tendência central e de dispersão (28). Ambas são de elevada importância para descrever a distribuição dos dados. As medidas de tendência central fornecem um valor que tenta resumir o conjunto de dados, representando o ponto central ou o valor mais frequente dos dados observados. Já as medidas de dispersão, detalham a extensão pela qual os dados se espalham ou variam em torno da medida central. Elas são cruciais para entender a variabilidade dos dados (29). Na **Tabela 3** são visíveis algumas das medidas de tendência central e de dispersão mais utilizadas.

**Tabela 3:** Algumas medidas de tendência central e de dispersão (30)

Medida	Estatística	Descrição	Fórmula
Medida de Tendência Central	Média	Descreve todos os valores segundo um único valor médio.	$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$
	Moda	Determina o valor mais frequente num conjunto de dados.	
	Mediana	Determina o valor central num conjunto de dados ordenados.	Se n par: $\frac{X_{\frac{n}{2}} + X_{\frac{n}{2}+1}}{2}$ Se n ímpar: $X_{\frac{n+1}{2}}$
Medida de Dispersão	Variância	Indica o quão dispersos em torno da média são os dados pertencentes a um conjunto de dados.	$S^2 = \left(\frac{1}{n-1}\right) * \sum (X_i - \bar{X})^2$
	Desvio Padrão	Indica o quão afastados da média os valores de um conjunto de dados se encontram.	$S' = \sqrt{S'^2}$

$\bar{X}$ : média amostral; n: tamanho da amostra;  $S^2$ : variância amostral,  $S'$ : desvio padrão amostral;  $X$ : valores individuais ordenados do conjunto de dados

No contexto dos ensaios clínicos, a estatística descritiva é essencial para resumir características dos pacientes, medidas de *baseline* e resultados do tratamento. A sua utilização permite obter uma visualização geral sobre os dados, antes da aplicação da estatística inferencial (31). Geralmente o sumário dos dados gerados pela aplicação da estatística descritiva é apresentado sob a forma de tabelas e gráficos. Este tipo de exposição visual facilita na leitura e compreensão dos dados (31,32).

### 2.2.2.Importância da Estatística Inferencial na Tomada de Decisões

Embora o uso da estatística descritiva em ensaios clínicos seja uma ferramenta essencial, por si só não produz informação suficiente para gerar conclusões (6). É por isso necessário o uso de outro ramo da estatística, a estatística inferencial.

A estatística inferencial, ao contrário da estatística descritiva que apenas caracteriza a amostra, permite tirar conclusões sobre a população com base na amostra (6,33,34). Esta área da estatística é crucial para o processo de tomada de decisão, pois permite a retirada de conclusões de forma objetiva e baseada em evidências, minimizando o risco de influência de preconceitos do analista (35).

Os testes de hipóteses são principalmente utilizados para avaliar hipóteses pré-concebidas (35). Estes testes permitem, por exemplo, determinar se as diferenças observadas entre grupos são devidas ao acaso (6,36) e avaliar a relação entre variáveis (36). Para isto, os investigadores devem delinear duas hipóteses contraditórias (6). Estas hipóteses são denominadas de hipótese nula ( $H_0$ ) e a hipótese

alternativa ( $H_1$ ) (31). A hipótese nula propõe a inexistência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo, e pelo contrário, a hipótese alternativa propõe a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo (6,31).

O objetivo dos testes de hipóteses é avaliar a evidência contra a hipótese nula. A probabilidade associada a esta evidência é denominada valor  $p$ . O valor  $p$  é a probabilidade de obter a estatística de teste observada, ou um valor mais extremo, na direção definida pela hipótese alternativa, assumindo que  $H_0$  é verdadeira (37). Sendo uma probabilidade, este valor varia entre 0 e 1. Quanto menor for o valor de  $p$ , menor é a probabilidade de observarmos um resultado tão extremo se  $H_0$  for verdadeira, o que fornece mais evidência contra  $H_0$  (31). Nos testes de hipóteses temos de considerar possíveis erros. A **Tabela 4** ilustra as decisões possíveis e os tipos erros que podem ocorrer.

**Tabela 4:** Tabela de decisão e possíveis erros nos testes de hipóteses, Adaptado de (31)

		Na realidade	
		$H_0$ é verdadeira	$H_0$ é falsa
Decisão do teste	Não rejeitar $H_0$	Decisão correta Probabilidade = $1 - \alpha$	Erro tipo II Probabilidade = $\beta$
	Rejeitar $H_0$	Erro tipo I Probabilidade = $\alpha$ (Nível de significância)	Decisão correta Probabilidade = $1 - \beta$ (Poder do teste)

A existência de erros é inevitável, por isso cabe ao investigador controlar as fontes destes (38). Para o erro do Tipo I, o investigador define uma percentagem de risco que aceita correr quando rejeita a hipótese nula, este valor é denominado de nível de significância. O nível de significância ( $\alpha$ ), é definido como a probabilidade máxima de cometer um erro Tipo I, ou seja, a probabilidade de rejeitar  $H_0$  assumindo que  $H_0$  é verdadeira (39):

$$\alpha = P(\text{Rejeitar } H_0 | H_0 \text{ é verdadeira})$$

Geralmente este valor é definido como 0.10, 0.05 ou 0.01 e apenas quando o valor  $p$  é inferior ao nível de significância, o investigador rejeita a hipótese nula (37).

Para controlar o erro de Tipo II, o investigador deve ter em consideração o poder do teste. O poder do teste é a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é falsa (39):

$$\text{Poder} = 1 - \beta = P(\text{Rejeitar } H_0 | H_0 \text{ é falsa})$$

Em estudos experimentais, o poder do estudo geralmente está compreendido entre os 0.8 e 0.9. Para obter estes valores o investigador poderá ajustar o tamanho amostral (38).

Os testes de hipóteses, devido à sua natureza são ideais para comparar intervenções (6). A evidência gerada por estes métodos auxilia na interpretação dos dados, cabendo ao investigador interpretar a significância clínica em função da significância estatística (31).

Comumente, os investigadores deparam-se com o objetivo de avaliar se médias de duas populações são significativamente diferentes. Nestes casos os investigadores poderão recorrer ao teste t-Student. Para a aplicação deste teste, quando as amostras têm um tamanho menor que 30, é fundamental que a média da variável a comparar siga uma distribuição normal e que as variâncias sejam homogêneas. Já para amostras maiores ou iguais a 30, graças ao Teorema do Limite Central, a distribuição da média aproxima-se de uma distribuição normal, permitindo uma certa flexibilidade quanto ao pressuposto da normalidade (40).

Existem várias ramificações deste teste, podendo ser aplicado tanto em amostras independentes quanto em amostras emparelhadas, com variâncias populacionais conhecidas a desconhecidas (41). No caso em que as duas amostras são independentes, a fórmula para a estatística de teste a utilizar é dada por:

$$T = \frac{(\bar{X}_A - \bar{X}_B) - (\mu_A - \mu_B)}{\hat{S} \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}}$$

**Fórmula 1:** Teste t para duas amostras independentes (41).

Onde:

- $\bar{X}_A$  e  $\bar{X}_B$  são as médias das duas amostras;
- $\mu_A$  e  $\mu_B$  são as médias populacionais hipotéticas (geralmente assumidas iguais sob a hipótese nula);
- $\hat{S}$  é a estimativa da variância combinada das duas amostras;
- $n_A$  e  $n_B$  são os tamanhos das duas amostras (41).

A estatística T segue uma distribuição t com  $n_A + n_B - 2$  graus de liberdade, assumindo que as variâncias das duas populações são homogêneas. Para um teste bilateral, rejeita-se  $H_0$  se  $|T| \geq t_{1-\alpha/2}$  (41), onde  $t_{1-\alpha/2}$  representa o valor crítico da distribuição t-Student (40).

### 2.3. Métodos de Bioestatística Aplicada a Ensaios Clínicos: Randomização

Segundo o ICH, a randomização num ensaio clínico é um processo de alocação de sujeitos aos grupos de tratamento e controlo. Este processo baseia-se no uso de um elemento estocástico para determinar essas alocações, com vista à redução do viés (42). Por elemento estocástico entenda-se a existência de uma probabilidade definida *a priori*, geralmente igual, do sujeito ser alocado a um dado grupo de tratamento, sem que o tratamento a ser administrado seja passível de ser previsto (43).

Os ensaios clínicos randomizados, são atualmente vistos como a metodologia mais robusta para a avaliação de novas intervenções (44). A aplicação da randomização ocorre após os critérios de elegibilidade serem aferidos e antes da recolha de dados experimentais (45). Esta abordagem é fundamental nos ensaios clínicos para garantir a imparcialidade e a validade estatística dos resultados, mitigando vieses que poderiam comprometer a interpretação dos dados (46,47).

### **2.3.1. Importância da Randomização**

A aplicação da randomização em ensaios clínicos, como mencionado anteriormente, serve como meio para a redução de vários tipos de viés.

O viés, em termos gerais pode ser considerado um desvio da verdade nos resultados ou inferências, ou então processos que levam a tal desvio (48). Deste modo, viés é qualquer erro sistemático ocorrido no desenho, condução ou análise de um estudo e que resulta numa estimacão/inferência errada do efeito de uma variável (49). Os vieses podem afetar a validade interna de um estudo, ou seja, a capacidade de estes produzirem resultados válidos (50). Assim sendo as fontes de viés devem ser controladas (49).

A imprevisibilidade da alocação de tratamentos contribui para a reduçãõ do viés de seleçãõ (51). Este tipo de viés ocorre quando a forma como os participantes do estudo são selecionados cria uma aparente associaçãõ entre variáveis dependentes e independentes (49). A imprevisibilidade de alocaçãõ evita a possível escolha seletiva de tratamentos para os participantes (52). Este processo permite ainda reduzir o viés de resposta. Este consiste na influênciã na resposta provocada quer pela expectativa, quer pelo conhecimento do tratamento recebido (44). A randomizaçãõ reduz este tipo de viés porque auxilia tanto no processo de mascaramento da alocaçãõ quanto no processo de *blinding*, quando este é utilizado (44).

A randomizaçãõ auxilia ainda na reduçãõ do viés de confusãõ. O viés de confusãõ dá-se quando uma terceira variável (variável de confusãõ) influencia tanto a variável independente quanto o resultado do estudo, distorcendo a relaçãõ entre elas (49). Este método estatístico tende a promover o equilíbrio entre os grupos de estudo, isto é, promove a similaridade de variáveis confundidoras, quer estas sejam conhecidas ou não. Deste modo, auxilia a comparabilidade entre grupos num ensaio clínico (6,44,52). Esta tendênciã é suportada pela teoria dos grandes números, que assume que para alocações aleatórias de tratamentos, a média para uma determinada característica em todos os grupos tende a ser semelhante (52). Contudo, para este viés, o impacto da randomizaçãõ pode ser limitado para tamanhos amostrais menores (46).

A randomizaçãõ confere ainda aos grupos de estudo propriedades estatísticas, sob as suas características basais, essenciais para alguns testes de significância e de avaliaçãõ de incerteza (44). Uma utilizaçãõ apropriada da randomizaçãõ é decisiva para assegurar que as diferenças estatisticamente significativas entre grupos, se devam verdadeiramente ao efeito do tratamento e não

a fatores externos (44). Segundo Schulz e Grimes, a não utilização bem como a utilização inapropriada deste método pode sobrestimar os efeitos de um tratamento até 40% (53).

O processo de randomização pode ser realizado segundo diferentes metodologias (51,54). A escolha da metodologia adequada depende de fatores como o desenho do estudo, o tamanho amostral e potenciais fatores de confusão (55,56). A escolha do método adequado é de extrema importância para obter resultados válidos, uma vez que cada metodologia apresenta vantagens e desvantagens próprias (51).

### **2.3.2. Métodos de Randomização**

#### **Randomização Simples**

A técnica de randomização mais elementar e de fácil aplicação é a randomização simples (6,57). Este método baseia-se numa única sequência de alocações aleatórias (58), onde a alocação satisfaz apenas as seguintes condições:

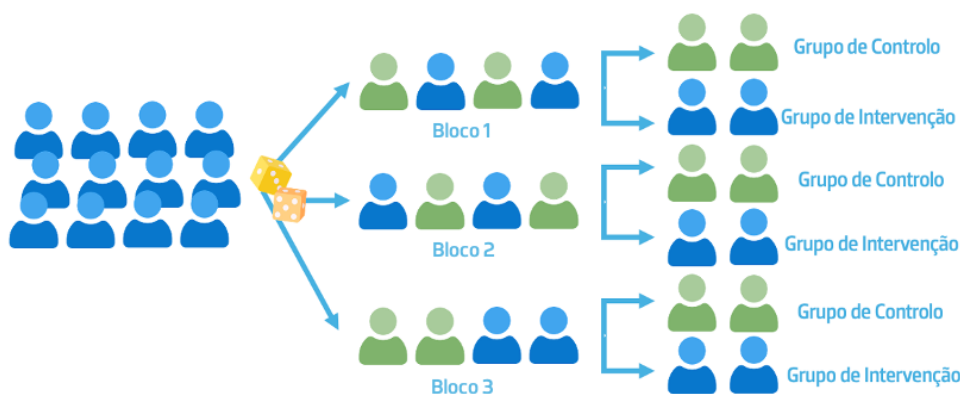
- A probabilidade de alocação aos grupos de estudo é igual entre sujeitos.
- Cada alocação é independente das restantes (46).

Existem diferentes meios de aplicação desta técnica. Desde um simples lançamento de uma moeda, embora em ensaios clínicos não seja utilizado, até métodos automatizados como *softwares* computacionais, geradores de números aleatórios, facilmente acessíveis (6,51).

A principal vantagem deste método é a sua total imparcialidade, visto cada sujeito ter igual probabilidade de ser alocado a qualquer um dos grupos de estudo. Isto assegura a proteção contra influências externas e por conseguinte minimiza qualquer potencial viés (59). A principal desvantagem deste método prende-se ao potencial desequilíbrio entre grupos de estudo. Embora teoricamente este método gere grupos semelhantes, este possui um grande potencial para gerar grupos desequilibrados em número, principalmente em estudos com um número menor de participantes (44).

#### **Randomização em Bloco**

A randomização em bloco vem colmatar a falha da randomização simples (46). Neste método de randomização, os participantes são alocados aleatoriamente em blocos (51), o que garante a distribuição homogênea dos participantes pelos diferentes grupos de estudo (54). Na **Figura 4**, pode observar-se uma ilustração de um possível esquema de randomização em bloco.



**Figura 4:** Ilustração de possível esquema de randomização em bloco (43).

O primeiro passo a realizar nesta técnica é a determinação do tamanho de cada bloco. Este valor deverá ser múltiplo do número de grupos de estudo (60,61). O tamanho dos blocos deverá ser o menor possível, de modo a minimizar o impacto de possíveis desistências ou da possível incompletude de um bloco no equilíbrio geral (44).

O cálculo do número de blocos é feito em função do tamanho dos blocos e do número de sujeitos a serem randomizados (46). Idealmente, para reduzir a previsibilidade das alocações, o número de blocos deve ser variável (59).

Embora esta metodologia de randomização permita a obtenção de equilíbrio numérico entre grupos, há o risco de se formarem grupos que não são comparáveis entre si, em termos de covariáveis. Estas variáveis têm um efeito na variável dependente que não tem interesse direto para o estudo (62), ou seja, possuem um potencial confundidor e podem introduzir viés na análise estatística, podendo reduzir o poder do estudo (63,64). Portanto, em ensaios clínicos de pequena dimensão, deve-se procurar o equilíbrio entre grupos de estudo tanto em número quanto nas covariáveis (51).

### **Randomização Estratificada**

Para obter equilíbrio entre grupos em termos de covariáveis, os investigadores recorrem frequentemente ao método de randomização estratificada (64). Nesta metodologia o investigador tem de identificar *à priori* impacto que as covariáveis podem ter sobre a variável dependente. Após este passo, o investigador deve criar estratos para cada covariável identificada, onde serão alocados os participantes (51). Na **Figura 5**, pode observar-se uma ilustração de um possível esquema de randomização estratificada.

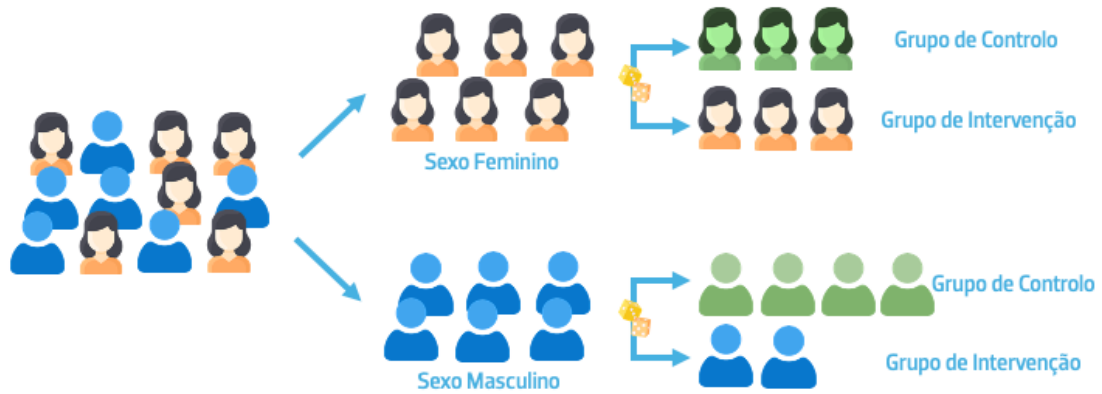


Figura 5: Ilustração de possível esquema de randomização estratificada (43)

A randomização estratificada permite reduzir desequilíbrios entre os grupos e aumentar o poder estatístico. Contudo, na eventualidade de existirem demasiadas covariáveis que afetem o *resultado* pode dar-se um desequilíbrio entre os grupos. Demasiados estratos em proporção ao tamanho amostral podem resultar em estratos vazios ou incompletos, gerando desequilíbrios. Deste modo, é essencial uma seleção cuidadosa das covariáveis que possivelmente impactarão o resultado (59).

### Randomização Adaptativa

Até ao momento, todas as metodologias mencionadas eram de alocação fixa, isto é, a lista de randomização com as alocações pode ser gerada antecipadamente, antes mesmo do ensaio clínico (44). Outro tipo de alocação é a alocação adaptativa. Nas metodologias de randomização deste tipo, a probabilidade de alocação varia ao longo do estudo (59). A randomização adaptativa pode ser usada para minimizar os desequilíbrios entre grupos de estudo e para alterar as probabilidades de alocação, consoante o efeito terapêutico observado (59,65).

Nas metodologias adaptativas, encontram-se o método da moeda enviesada, a minimização e a regra “joga o vencedor”. Na técnica da moeda enviesada, os sujeitos são inicialmente alocados aleatoriamente. Contudo, com o decorrer do estudo as probabilidades de alocação são alteradas quando o desequilíbrio entre grupos é superior a um determinado limiar ou *threshold*. A minimização é usada para equilibrar covariáveis entre os grupos. Nesta metodologia atribui-se uma probabilidade superior ou inferior de alocação a um tratamento específico com base em características específicas. A regra do “joga o vencedor” aumenta a probabilidade dos sujeitos serem alocados ao tratamento com maior taxa de sucesso. Esta técnica classifica os tratamentos como sucesso e insucesso, a cada alocação, e aloca os participantes com uma probabilidade superior para o tratamento mais classificado como sucesso (66).

As metodologias adaptativas têm a capacidade de lidar melhor com um número elevado de covariáveis, quando comparado com a randomização estratificada. Contudo, estas metodologias também podem ser fonte de desequilíbrios entre grupos. Além disso, por vezes as alocações podem ser facilmente previstas, o que vai contra os princípios da randomização (67). Adicionalmente estas técnicas introduzem um alto grau de complexidade tanto na implementação quanto na análise. Por isso, antes da implementação destes métodos é necessário considerar se realmente estas técnicas serão as mais indicadas para o ensaio clínico (44).

### **2.3.3.Implementação**

Não só a escolha da metodologia é essencial para uma utilização correta da randomização. A implementação do método escolhido é também essencial para a integridade do ensaio clínico (44). A declaração *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) de 2010 enfatiza a necessidade de reportar o algoritmo de randomização bem como este foi implementado. Uma correta alocação dos participantes deverá incluir:

- Documentação dos métodos usados para gerar a sequência de alocação, incluindo o algoritmo, no caso de terem sido usados geradores de números pseudoaleatórios, bem como a *seede* o *software* utilizados. Deste modo assegurando a reprodutibilidades da sequência;
- Documentação dos métodos usados para administrar a sequência de alocação. Incluindo medidas para impedir a administração do tratamento antes de todas as condições necessárias para o fazer sejam reunidas;
- Incapacidade de prever alocações;
- Procedimentos para monitorizar desvios ao protocolo;
- Mecanismos para mascarar a alocação a todos os envolvidos pelo período necessário (44).

### **2.4. Métodos de Bioestatística Aplicada a Ensaios Clínicos: Programação de Tabelas, Figuras e Listas (TFL's)**

Os dados recolhidos durante o ensaio clínico são de extrema importância para o estudo. Uma apresentação clara dos dados é fundamental para a comunicação dos resultados de uma investigação (23). Assim sendo, as TFL's são elementos essenciais de um estudo, na medida em que fornecem uma forma estruturada e compreensível dos dados para a análise e comunicação dos mesmos (68,69). As TFL's são ainda necessárias para a submissão a agências regulamentares como a *European Medicine Agency* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) (20).

As tabelas permitem uma visão geral sobre os dados, bem como uma melhor compreensão sobre as características demográficas dos participantes e as principais descobertas do estudo (20,68). As figuras, por outro lado, permitem uma visualização dos dados mais apelativa bem como a deteção de

tendências, padrões e relações que não são tão facilmente perceptíveis nas tabelas. Estas são ferramentas muito importantes para a comunicação dos resultados (68) bem como para destacar pontos chave do estudo (70).

As listas referem-se a tabelas compostas por dados dos pacientes e têm o propósito de suportar as análises estatísticas. Estas listas incluem informações sobre a descontinuação de pacientes, desvios ao protocolo, eventos adversos e dados demográficos e de resposta à eficácia. As listas são essenciais para assegurar a transparência dos dados e permitem uma revisão estatística dos dados pelas entidades reguladoras (20).

As TFL's são um dos elementos que compõem o CSR (71). O CSR é uma peça chave para a avaliação regulatória, detalhando os resultados e a metodologia do estudo (20). A construção das TFL's deve-se à colaboração entre estatísticos e programadores com base no PAE especialmente nas *Mock Table Shells*, que são modelos para as futuras TFL's (72).

As TFL's utilizadas em CSR para submissão a agências reguladoras deverão seguir os princípios estabelecidos pelo ICH, mais concretamente no tópico E3 no qual são abordados a estrutura e conteúdo do CSR. Desta forma asseguram-se uma padronização dos resultados e uma fácil interpretação por revisores das agências reguladoras (20).

Em contraste, as TFLs produzidas para estudos de R&D não estão sujeitas a esta obrigação, podendo adotar formatos mais flexíveis que se adequem às necessidades específicas da investigação.

## **2.5. Simulação de Dados**

O conceito de simulação consiste na imitação de um processo ou sistema real ao longo do tempo (73). Esta imitação resulta da utilização de modelos matemáticos e lógicos que permitem descrever supostas relações existente entre as entidades que constituem um sistema (74). Esta é uma ferramenta versátil e poderosa, amplamente utilizada em diversas áreas para modelar sistemas complexos (75,76) e assim descrever, explicar, investigar e prever esses mesmos modelos (77).

Na base do processo de simulação estocástica de dados encontra-se a reprodução de variáveis aleatórias (73,78,79). Estas variáveis são geradas por algoritmos determinísticos com base numa determinada distribuição (80). Estes algoritmos têm como propósito a produção de sequências de números pseudo-aleatórios, que tentam imitar uma amostragem de números aleatórios (76,80,81). Embora os números pseudo-aleatórios não sejam verdadeiramente aleatórios, devido à sua natureza determinística, estes conseguem simular as propriedades estatísticas dos números aleatórios (82). Além disso, estes geradores possuem ainda uma vantagem relativamente aos geradores de números verdadeiramente aleatórios. As sequências obtidas são reproduzíveis, sendo que em geradores de números aleatórios não se consegue obter essa reprodutibilidade (76).

Em estatística computacional, a obtenção de variáveis aleatórias é realizada em dois passos. Inicialmente geram-se sequências de dados que procuram imitar variáveis aleatórias independentes e igualmente distribuídas, com uma distribuição uniforme com intervalo entre  $[0,1]$ . Posteriormente aplicam-se transformações a estas sequências para imitar variáveis aleatórias de outra distribuição. A transformação a aplicar à sequência de dados com distribuição uniforme depende da distribuição desejada (80).

### **2.5.1. Aplicação da Simulação em Ensaios Clínicos**

A simulação de dados em ensaios clínicos surge como uma solução para contornar a limitação de dados clínicos bem como para minimizar o tempo e custos associados à sua recolha (83,84). A simulação tem ainda o potencial de reduzir a dependência de participantes nos ensaios clínicos e não clínicos (84,85), bem como melhorar a aderência às diretrizes existentes, mediante uma diminuição nas violações ao protocolo (85).

Embora dados clínicos sejam recolhidos em grandes quantidades e sejam valiosos para a investigação na área da saúde, nem sempre esses dados podem ser utilizados para esse propósito. Os dados clínicos estão frequentemente condicionados por legislações rigorosas de proteção de dados, o que pode retardar a pesquisa, ou até mesmo impedir o uso dessas informações (83,86). Deste modo, a simulação de dados clínicos poderá ser implementada tanto para substituir como complementar o uso de dados reais (83), diminuindo erros e riscos para os participantes, bem como para mitigar a influência de variáveis humanas que podem afetar significativamente o resultado dos ensaios (85).

Em ensaios clínicos, a simulação consiste na produção de respostas para pacientes virtuais. O desenho do estudo, a progressão da doença e a interação entre o paciente e o medicamento são então mimetizados através da implementação de modelos numéricos e matemáticos (87). Adicionalmente a criação de pacientes virtuais realísticos tem como requisito a construção de covariáveis associadas ao paciente que sejam realistas e que tenham em consideração as diferentes distribuições e correlações existentes (76,80).

### 3. Caso Prático

Neste capítulo apresentam-se as etapas de um estudo com dados simulados. Para isso, um estudo fictício foi concebido, desde o desenho do estudo até à simulação do conjunto de dados. Devido às restrições de confidencialidade de dados, foi necessário aplicar esta abordagem com o objetivo de reproduzir algumas das tarefas que foram desenvolvidas no estágio.

#### 3.1. Introdução, Desenho e objetivos do Estudo

De modo a expor os detalhes sobre o estudo que foi simulado, optou-se por utilizar uma sinopse do protocolo clínico, disponível para consulta na **Tabela 5**. O protocolo clínico é um documento que descreve todos os processos e procedimentos necessários para a condução e análise de um ensaio clínico (88). Nele encontra-se a justificação para a realização do estudo, os critérios de seleção, os objetivos do estudo, uma descrição completa de todo o estudo e intervenções a serem administrados e um plano de análise estatística (89). Nestes mesmos documentos existe uma secção de resumo onde os pontos-chave do estudo são apresentados de forma sumária.

A sinopse do protocolo, embora não seja tão detalhada como o próprio protocolo, consegue captar a essência do estudo.

**Tabela 5:** Sinopse do Protocolo

<b>Título do Estudo</b>	<b>Estudo da segurança e eficácia do fármaco Inovador para enxaqueca crónica</b>
<i>Background</i>	A enxaqueca é uma das doenças neurológicas com maior incidência. Esta doença afeta uma parte significativa da população mundial (1) e pode ser bastante debilitante, afetando a qualidade de vida global e a capacidade de trabalho (1,2). Embora atualmente existam várias opções de tratamento, nem sempre são eficazes ou então apresentam efeitos secundários indesejáveis (1). Dado isto, o medicamento inovador atua bloqueando a ação do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Estudos recentes descobriram que o CGRP é um mediador fundamental na patogénese da enxaqueca. O CGRP é libertado durante as crises de enxaqueca e está envolvido na transmissão da dor (3).
Produto Investigacional	Inovador oral 500 mg
Objetivos do Estudo	Objetivos primários <ul style="list-style-type: none"><li>● Demonstrar a segurança do Inovador</li><li>● Investigar a eficácia do Inovador</li></ul>
<i>Endpoints</i> do Estudo	Segurança <ul style="list-style-type: none"><li>● Incidência de eventos adversos durante o tratamento.</li></ul>

	<p><b>Eficácia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do número médio de episódios mensais de enxaqueca entre a <i>baseline</i> e o final do estudo (6 meses após o tratamento), com base num diário mensal de enxaquecas, revisto em cada visita durante o tratamento.</li> <li>• Alteração a partir da <i>baseline</i> da pontuação total do questionário de <i>Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire</i> versão 2.1 (MSQ) no final do estudo.</li> <li>• Percentagem de indivíduos que têm uma perceção positiva do resultado do tratamento, com base no <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM).</li> </ul>
Desenho do Estudo	Paralelo, prospetivo e randomizado
Tamanho amostral	Serão recrutados 100 indivíduos. É antecipada uma taxa de <i>drop-out</i> de 40%, sendo expectável que 60 doentes com enxaqueca crónica sejam elegíveis para a realização do estudo.
Grupos de Estudo	1. Inovador 2. Placebo
Duração de Participação	Aproximadamente 7 meses
Planeamento do Estudo	<p>O estudo consistirá nas seguintes atividades:</p> <p><b>Visita 1 – Rastreio e Inscrição:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serão recolhidas informações demográficas (idade, altura e peso), historial médico e informações sobre medicação concomitante, para ajudar a determinar a elegibilidade.</li> <li>• Os doentes que cumpram os critérios de inclusão serão convidados a participar no estudo e a assinar um FCI.</li> <li>• Quando todos os critérios de elegibilidade, exceto os episódios mensais de enxaqueca, tiverem sido cumpridos e confirmados, o início do tratamento será agendado.</li> <li>• Os participantes receberão formação sobre o preenchimento do diário eletrónico da enxaqueca, para registar o número de episódios de enxaqueca. Também será pedido aos doentes que preencham o diário de enxaquecas no mês entre o rastreio e o início do tratamento.</li> </ul> <p><b>Visita 2 – Início do tratamento (1 mês após o rastreio):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmação da elegibilidade.</li> <li>• Randomização dos doentes e distribuição do tratamento.</li> <li>• Recolha de dados de <i>baseline</i>.</li> </ul> <p><b>Visita 3 – 3 meses de tratamento:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os participantes serão submetidos a um questionário sobre EA's.</li> </ul> <p><b>Visita 4 – 6 meses de tratamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os participantes serão submetidos a um acompanhamento que inclui um questionário sobre EA's e a revisão dos registos do diário para as enxaquecas</li> <li>Adicionalmente, responderão ao TSQM para determinar a satisfação com o tratamento. Será também preenchido o MSQ.</li> <li>Conclusão do estudo</li> </ul>
Critérios de Seleção	<p>Critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com idade compreendida entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de enxaqueca crónica, datado no mínimo 3 meses antes do rastreio.</li> <li>Pelo menos 15 episódios de enxaqueca por mês, no momento do início do estudo, com base num diário mensal de enxaquecas.</li> <li>Os pacientes cognitivamente capazes de seguir e cumprir os requisitos do estudo.</li> <li>FCI assinado.</li> </ul> <p>Critérios de exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em tratamento com outro medicamento para a enxaqueca no momento do rastreio.</li> <li>Um teste de drogas positivo no rastreio.</li> </ul>
Análise estatística	<p>As estatísticas descritivas serão utilizadas para fornecer uma visão geral das características de <i>baseline</i> da amostra e dos principais resultados em cada momento. Os dados serão resumidos em tabelas utilizando frequências absolutas e relativas para descrever as variáveis categóricas; e mínimo, máximo, intervalo interquartil, média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas.</p> <p>Para avaliar a segurança, será aplicado um teste exato de Fisher para verificar a associação de eventos adversos e o grupo de alocação.</p> <p>Para avaliar a eficácia do tratamento será utilizado um teste de t de Student para duas amostras independentes. Este teste será utilizado para analisar se as médias das alterações no número de episódios mensais de enxaqueca entre a <i>baseline</i> e o fim do estudo diferem significativamente entre o grupo de tratamento com Inovador e o grupo placebo. O teste de t de Student para duas amostras independentes será ainda aplicado para avaliar se a alteração na pontuação total do questionário MSQ entre a <i>baseline</i> e o fim do estudo diferem significativamente entre o grupo de tratamento com Inovador e o grupo placebo. Por último aplicar-se-á outro test t de</p>

---

	Student para avaliar se existem diferenças entre os grupos na pontuação média no questionário TSQM.
Bibliografia:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol.</i> 2015;55:533–52.</li> <li>2. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. <i>BMJ.</i> 2022 Oct 10;379:e067670.</li> <li>3. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. <i>Expert Opin Ther Targets.</i> 2020 Feb;24(2):91–100.</li> </ol>

---

## 3.2. Material e Métodos

### 3.2.1. Randomização

Para o presente estudo a metodologia selecionada para a randomização dos participantes foi a randomização por blocos. A escolha deste método deve-se principalmente devido ao número reduzido de indivíduos (60 no total). A randomização por blocos assegura um equilíbrio entre os grupos de estudo, o que é de extrema importância principalmente em estudos como este onde o número de participantes é relativamente pequeno (44).

Iniciou-se este processo através da elaboração de um plano de randomização. Este é um documento que compila todos os parâmetros e passos necessários para a criação da lista de randomização. O plano de randomização foi desenvolvido segundo as informações presentes na sinopse do protocolo e a sua função é a de garantir a transparência e credibilidade no processo de randomização.

Uma cópia do plano de randomização utilizado para o presente estudo, está disponível para consulta no Anexo A. Neste documento definiu-se o tipo de randomização, neste caso de blocos. Estabeleceu-se ainda que o número de blocos seria 15, cada um com 4 participantes. O rácio de alocação definido foi de 1:1, para que no final cada grupo de estudo tivesse o mesmo número de indivíduos (30 cada).

Programou-se a lista de randomização em si, através do *software* RStudio (versão 4.2.3). Iniciou-se este processo pela programação de uma *seed* aleatória, de modo a garantir a reprodutibilidade do processo. Em seguida armazenou-se a *seed* num arquivo individual para garantir integridade e rastreabilidade do processo. A lista de randomização e a *seed* estão disponíveis para consulta no anexo B do presente documento.

A função de randomização foi programada para fazer a randomização dos participantes intra-bloco bem como para executar a randomização dos blocos na lista. Por fim, a lista obtida foi armazenada num arquivo PDF, servindo este como registo permanente da alocação. Na **Figura 6** encontra-se o código utilizado para gerar e armazenar tanto a *seed* aleatória como a lista de randomização. Já na **Figura 7**, é possível observar um excerto da lista de randomização gerada para este estudo

```

#Gerar Seed Aleatória
seed_aleatoria <- sample(1000000:9999999, 1)
set.seed(seed_aleatoria)

#Criar pdf e Armazenar Seed Gerada
seed_pdf_path <- "seed_randomização.pdf"
pdf(seed_pdf_path)
plot.new()
text(0.5, 0.5, paste("Seed utilizada:", seed_aleatoria), cex = 1.5)
dev.off()

#Criar Função Para Randomizar Blocos
randomizar_blocos <- function(tratamentos, tamanho_blocos) {
  blocos <- list()
  for (tamanho_bloco in tamanho_blocos) {
    tratamentos_no_bloco <- rep(tratamentos, each = tamanho_bloco / length(tratamentos))
    bloco <- data.frame(
      Tratamento = sample(tratamentos_no_bloco),
      Tamanho_Bloco = rep(tamanho_bloco)
    )
    blocos <- append(blocos, list(bloco))
  }
  blocos <- sample(blocos)
  df_randomizacao <- do.call(rbind, blocos)
  return(df_randomizacao)
}

#Definir Tamanho Parâmetros Para a Randomização e Aplicar Função
tamanho_blocos <- rep(4, 15)
tratamentos <- c("Inovador", "Placebo")
df_randomizacao <- randomizar_blocos(tratamentos, tamanho_blocos)
df_randomizacao$ID_Randomizacao <- sprintf("%02d", seq_len(nrow(df_randomizacao)))
df_randomizacao <- df_randomizacao[c("ID_Randomizacao", "Tamanho_Bloco", "Tratamento")]

# Criar PDF com a Lista de Randomização
pdf(file = "lista_randomizacao.pdf", height = 11, width = 8.5)
total_linhas <- nrow(df_randomizacao)
linhas_por_pagina <- 20
total_paginas <- ceiling(total_linhas / linhas_por_pagina)
for (pagina in 1:total_paginas) {
  inicio_linha <- (pagina - 1) * linhas_por_pagina + 1
  fim_linha <- min(pagina * linhas_por_pagina, total_linhas)
  df_pagina <- df_randomizacao[inicio_linha:fim_linha,]
  grid.newpage()
  grid.table(df_pagina)
}
dev.off()

```

Figura 6: Código utilizado para a elaboração da lista de randomização

	<b>ID_Randomizacao</b>	<b>Tamanho_Bloco</b>	<b>Tratamento</b>
1	01	4	Placebo
2	02	4	Inovador
3	03	4	Placebo
4	04	4	Inovador
5	05	4	Placebo

Figura 7: Excerto da lista de randomização gerada para o estudo do Inovador

### 3.2.2. Variáveis em Estudo

Utilizou-se a simulação de dados como uma ferramenta para a replicação de resultados para um estudo hipotético. A simulação foi realizada através do software RStudio (versão 4.2.3) e foi estruturada em torno de variáveis chave, categorizadas de acordo com o seu tipo e função no estudo. Dividiram-se as variáveis em 4 categorias principais: variáveis demográficas, variáveis essenciais para determinar a elegibilidade e a participação no estudo, variáveis para avaliar a eficácia e variáveis essenciais para avaliar a segurança do tratamento. Na **Tabela 6**, em baixo exposta, encontra-se uma lista das variáveis simuladas, de acordo com a sua categoria. É ainda possível consultar na secção C dos anexos, uma lista com uma breve descrição dos métodos pelos quais as referidas variáveis foram geradas.

Tabela 6: Variáveis de Estudo

<b>Categoria</b>	<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>
Dados Demográficos	Idade	Idade dos Participantes (Anos)
	Peso	Peso dos Participantes (Kg)
	Altura	Altura dos Participantes (cm)
	IMC	Índice de Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )
Elegibilidade e Participação no Estudo	Inscrito	Participante inscrito ou não no estudo (Sim/Não)
	Motivo não inscrição	Razão para não inscrição
	Randomizado	Participante randomizado ou não para tratamento (Sim/Não)

	Motivo não Randomização	Razão para não randomização
	Enxaqueca crónica	diagnóstico de enxaqueca crónica (Sim/Não)
	Data de Diagnóstico	Data do diagnóstico de enxaqueca crónica
	Outro Tratamento	Historial de medicação para a enxaqueca? (Sim/Não)
	Em tratamento	Outros tratamentos para enxaqueca em andamento (Sim/Não)
	Teste de drogas	Teste de drogas realizado ou não (Sim/Não)
	Resultado do teste	Resultado do teste de drogas (Positivo/Negativo)
	Elegibilidade	Elegibilidade final para o estudo (Sim/Não)
Questionários e Diários	MSQ1 - MSQ14	Respostas aos 14 itens do questionário MSQ na <i>baseline</i> e aos 6 meses. Itens numerados de 1 a 6.
	TSQM1 - TSQM9	Respostas aos 9 itens do questionário TSQM. Itens numerados de 1 a 7.
	Nº Episódios	Número de episódios de enxaqueca registados no diário
Eventos Adversos	EA	Evento adverso reportado (Sim/Não)
	Termo EA	Termo do evento reportado
	Início DTEA	Data de início do EA
	Início HEA	Hora de início do EA
	Fim DTEA	Data de fim do EA
	Fim HEA	Hora de fim do EA
	Severidade EA	Severidade do EA reportado
	Seriedade do EA	Seriedade do EA reportado

Motivo de seriedade	Motivo pelo qual EA foi considerado Sério
Relação	Relação do EA com o tratamento
Ação tomada	Ação tomada perante o EA
Resultado	Desfecho do EA

---

### 3.2.3. Questionários

No presente estudo, para avaliar o impacto das enxaquecas na qualidade de vida dos participantes utilizou-se o questionário *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* versão 2.1 (MSQ). Este questionário é composto por 14 itens, que procuram medir o impacto da enxaqueca em 3 domínios:

- Função Restritiva – Impacto da enxaqueca nas atividades diárias e produtividade.
- Função Preventiva – Frequência com que a enxaqueca impede a realização de atividades planeadas.
- Função Emocional – Impacto emocional da enxaqueca na vida do participante (90).

Cada domínio é composto por vários itens, e os participantes respondem usando uma escala Likert de 6 pontos, variando de "nunca" (1) a "sempre" (6). Pontuações mais baixas indicam um menor impacto da enxaqueca. Para o cálculo dos scores globais, no presente estudo como o objetivo final era determinar a diferença entre o score na *baseline* e no final do estudo, utilizou-se simplesmente a média dos scores individuais de cada item. Existem vários estudos que comprovam a fiabilidade e a validade deste instrumento. Em específico para a população de indivíduos com enxaqueca crónica este instrumento obteve um alfa de Cronbach variando de 0.80 a 0.93 entre os 3 domínios, indicando uma alta consistência interna (90).

Para avaliar a satisfação com o tratamento aplicou-se o questionário *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9). Este instrumento possui 9 itens, distribuídos em 3 domínios:

- Eficácia
- Conveniência e
- Satisfação Global (91).

Cada domínio é composto por vários itens, e os participantes respondem usando uma escala Likert de 7 pontos, variando de 1 (extremamente insatisfeito) a 7 (extremamente satisfeito). Este é um instrumento fiável e validado que possui uma consistência interna alta, sendo que o alfa de Cronbach é geralmente superior a 0.84 para os 3 domínios (91).

### 3.2.4. Análise Estatística

Para análise estatística do presente estudo recorreu-se ao *software* RStudio (versão 4.2.3) e a biblioteca *car*: utilizou-se esta biblioteca para testar o pressuposto da homogeneidade das variâncias através do teste de Levene (92). Adicionalmente todas as TFL's de suporte à análise estatística foram também programadas no *software* RStudio (versão 4.2.3).

Iniciou-se a análise estatística, pela análise descritiva das características demográficas da amostra do estudo. Aqui calcularam-se as medidas de tendência central e de dispersão para características como a idade, o peso, a altura e o IMC. Este passo permitiu a caracterização demográfica da amostra do estudo

Para avaliar a segurança do Inovador, recorreu-se ao teste exato de Fisher, que é apropriado para amostras pequenas e fornece uma análise robusta da associação entre os grupos de estudo e a ocorrência de eventos adversos.

A eficácia do fármaco foi avaliada segundo duas vertentes, sendo elas a alteração no número de enxaquecas mensais e a variação na média global das respostas ao questionário MSQ. Para avaliar a alteração no número de enxaquecas mensais, calculou-se subtraindo o número de enxaquecas registado no fim do estudo com os valores observados na *baseline*, para ambos os grupos. Já para avaliar a alteração da média global obtida no MSQ, calculou-se, para cada paciente, a média das respostas, nos dois momentos e posteriormente calculou-se a diferença entre essas médias.

Para determinar se as diferenças observadas entre os grupos nos dois casos eram estatisticamente significativas aplicaram-se testes t de *Student* para duas amostras independentes, sobre a médias das diferenças. Consideraram-se estatisticamente significativos os efeitos cujo valor *p* foi inferior a 0.05. Para garantir a validade dos resultados, foram realizados testes preliminares para confirmar os pressupostos necessários para a aplicação do teste t de *Student*. O pressuposto da normalidade foi assumido devido ao tamanho dos grupos, através da aplicação do Teorema do Limite Central. Para a verificação do pressuposto da homogeneidade das variâncias aplicou-se o teste de *Levene*.

O teste de t de *Student* para duas amostras independentes foi ainda aplicado para comparar a pontuação média global obtida no questionário TSQM entre os grupos de estudo.

Na secção D dos anexos é possível a consulta de listagens suplementares à análise estatística. Estas oferecem detalhes adicionais e contextuais à análise estatística. Estas listagens são fundamentais para assegurar a transparência e a integridade do estudo, permitindo uma compreensão mais abrangente dos dados e processos envolvidos. Nesta secção encontram-se listagens sobre:

- Disposição dos sujeitos
- Características demográficas
- Sujeitos prematuramente descontinuados
- Histórico médico de enxaquecas

- Eventos adversos pré-tratamento e emergentes do tratamento
- Respostas aos questionários MSQ e TSQM

### 3.3. Resultados e Discussão

No presente capítulo encontram-se expostos os resultados e as análises estatísticas para avaliar a eficácia e a segurança do Inovador, conforme descrito na sinopse do estudo. De modo a manter a informação concisa as tabelas de suporte aos testes de hipóteses não foram adicionadas a esta secção do documento, contudo podem ser consultadas na secção E dos anexos.

#### 3.3.1. Características Demográficas dos Participantes

No presente estudo foram rastreados 100 indivíduos com histórico de episódios recorrentes de enxaqueca. Destes, 24 foram excluídos inicialmente por não possuírem diagnóstico de enxaqueca crónica, ou por não estarem dentro da faixa etária especificada nos critérios de inclusão. Dos 76 indivíduos restantes, 16 foram excluídos, por não cumprirem outros critérios de inclusão, tais como não possuírem 15 episódios de enxaqueca por mês ou por testarem positivo num teste de droga realizado na visita de rastreio. Sessenta indivíduos foram então randomizados. Após a randomização, nenhum paciente foi descontinuado. Os 60 participantes foram distribuídos equitativamente entre o grupo de tratamento com Inovador e o grupo de controlo que recebeu o placebo. Na **Tabela 7**, pode-se visualizar a disposição dos indivíduos para o estudo.

**Tabela 7:** Síntese da Disposição dos Sujeitos

<b>Disposição</b>	<b>Número de Sujeitos</b>
<b><i>Screened</i></b>	<b>100</b>
<b>Não incluído no estudo</b>	<b>40</b>
<b>Motivo</b>	
- Não cumpre o critério de idade	16
- Não diagnosticado com enxaqueca crónica	10
- Menos de 15 episódios de enxaqueca mensais	9
- Teste de Drogas Positivo	5
<b>Randomizado</b>	<b>60</b>
<b>Completou o estudo</b>	<b>60</b>

**Programa:** Tabela\_7.R

**Data/Hora de Execução:** 07MAI2024 17:11

A **Tabela 8** sintetiza as características demográficas dos participantes do estudo. Nesta tabela é observável que a idade dos participantes varia entre os 21 e os 41 anos, com uma média de 30.5 anos. Através da mediana e do valor mínimo podemos observar que 50% dos participantes se encontram

na faixa etária mais comum para o início da enxaqueca (20–30 anos) (93). Quanto ao peso e à altura, os intervalos observados foram de 65 a 100 kg e 150 a 190 cm, respectivamente.

**Tabela 8:** Síntese das Características Demográficas

Variável	Parâmetro	Valor
<b>Idade (Anos)</b>	n	60
	Média	30.5
	SD	5.3
	Mediana	30.0
	IQR	9.0
	Mínimo	21
	Máximo	41
<b>Peso (Kg)</b>	n	60
	Média	70.8
	SD	7.7
	Mediana	67.8
	IQR	9.1
	Mínimo	65.0
	Máximo	100.0
<b>Altura (cm)</b>	n	60
	Média	174.9
	SD	9.5
	Mediana	175.1
	IQR	13.30
	Mínimo	150
	Máximo	190
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	n	60
	Média	22.6
	SD	4.0
	Mediana	22.0
	IQR	5.0
	Mínimo	17.0
	Máximo	39.0

n - Número de Sujeitos; IQR - Amplitude Interquartil; SD - Desvio Padrão; IMC - Índice de Massa Corporal.

**Programa:** Tabela\_8.R

**Data/Hora de Execução:** 15MAI2024 12:09

### 3.3.2. Segurança do Tratamento

A segurança do tratamento foi avaliada segundo a incidência e severidade de eventos adversos que acontecem no momento ou depois do tratamento (TEAE). Os resultados obtidos foram compilados nas **Tabelas 9 e 10**. Os resultados indicam que o Inovador é bem tolerado, tendo sido apenas observado um TEAE classificado como severo, no grupo tratado com Inovador.

**Tabela 9:** Síntese dos Eventos Adversos Emergentes ao Tratamento (TEAEs)

	<b>Nr. TEAEs no Inovador (n=30)</b>	<b>Nr. TEAEs no Placebo (n=30)</b>	<b>Nr. TEAEs Total (n=60)</b>
<b>Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}</b>	1 {1}	2 {2}	3 {3}
<b>TEAE</b>			
<b>Diarreia- Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}</b>	0 {0}	1 {1}	1 {1}
<b>Dispepsia - Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}</b>	1 {1}	0 {0}	1 {1}
<b>Náusea- Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}</b>	0 {0}	1 {1}	1 {1}

TEAE - Evento Adverso Emergente do Tratamento; Nr. - Número; n - Número de Sujeitos.

**Programa:** Tabela\_9.R

**Data/Hora de Execução:** 15MAI2024 12:22

**Tabela 10:** Distribuição dos TEAEs Segundo a sua Severidade

<b>Severidade</b>	<b>Nr. TEAEs no Inovador (n=30)</b>	<b>Nr. TEAEs no Placebo (n=30)</b>	<b>Nr. TEAEs Total (n=60)</b>
Leve - Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}	0 {0}	1 {1}	1 {1}
Moderado - Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}	0 {0}	1 {1}	1 {1}
Severo - Nr. de Sujeitos {Nr. de TEAEs}	1 {1}	0 {0}	1 {1}

TEAE - Evento Adverso Emergente do Tratamento; Nr. - Número; n - Número de Sujeitos.

**Programa:** Tabela\_10.R

**Data/Hora de Execução:** 15MAI2024 12:31

Aplicou-se um teste de Fisher para comparar o número de sujeitos que experienciaram eventos adversos entre o grupo tratado com o Inovador e o grupo placebo. Os resultados deste teste ( $p \approx 1$ ), para um nível de significância de 0.05 indicam que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sugerindo que o Inovador não aumenta o risco de eventos adversos em comparação com o placebo. Adicionalmente é possível consultar a tabela de contingência suporte ao teste de Fisher e que concluiu a impossibilidade de aplicar o teste do Qui-quadrado, na **Tabela 11**.

Numa revisão sistemática realizada por Lampl e colaboradores (94) a 66 ensaios clínicos focados em fármacos preventivos para a enxaqueca, destacou-se que os antagonistas de CGRP são um dos fármacos com menor número de efeitos adversos. Este resultado é congruente com os dados observados no nosso estudo, reforçando o perfil de segurança de Inovador como uma opção terapêutica promissora para a prevenção de enxaquecas.

**Tabela 11:** Teste de Fisher para a Segurança do Tratamento

Tratamento	TEAE	Sem TEAE	Valor p
<b>Inovador</b> - Nr. de Sujeitos (Porcentagem esperada)	1 (5.0%)	29 (95.0%)	≈ 1.00
<b>Placebo</b> - Nr. de Sujeitos (Porcentagem esperada)	2 (5.0%)	28 (95.0%)	

TEAE - Evento Adverso Emergente do Tratamento; Nr. - Número de sujeitos

**Programa:** Tabela\_11.R

**Data/Hora de Execução:** 24MAI2024 13:37

### 3.3.3. Eficácia do Tratamento

A eficácia do tratamento foi avaliada através da comparação da diferença na redução do número de episódios de enxaquecas mensais entre grupos de estudo, desde a *baseline* até aos 6 meses de tratamento.

Na **Tabela 12** encontram-se expostos o número médio de enxaquecas mensais registadas pelos participantes de cada grupo de tratamento no início e no fim do estudo: *baseline* e 6 meses após o início do tratamento. Na *baseline*, os grupos apresentavam frequências similares de episódios. No entanto, seis meses após o início do tratamento, o grupo Inovador mostrou uma redução superior no número médio de enxaquecas comparado ao grupo placebo.

Para avaliar se a frequência de enxaquecas diferia, de forma significativa, de acordo com o tratamento administrado, realizou-se um teste t de Student para amostras independentes. O pressuposto da homogeneidade das variâncias foi avaliado e confirmou-se o seu cumprimento. O resultado obtido ao testar este pressuposto pode ser consultado na secção de E.1 dos anexos.

A **Tabela 12** revela que a média da redução do número de enxaquecas, dos participantes que receberam o Inovador ( $\bar{x}=-8.80$ ,  $s =3.54$ ) é significativamente diferente do grupo que recebeu o placebo ( $\bar{x}=-0.33$ ,  $s =4.44$ ),  $t(55.22)=8.17$ ,  $p<0.01$ .

Os resultados experienciados neste estudo quanto à redução do número de enxaquecas mensais estão de acordo com a literatura. Lampl e colaboradores, na sua revisão sistemática, encontraram evidência moderada de que o uso de bloqueadores beta aumentava a percentagem de indivíduos com uma redução igual ou superior a 50% do número de enxaquecas mensais. Esta equipa concluiu ainda que este tipo de tratamento é um dos mais eficazes no tratamento da enxaqueca (94).

**Tabela 12:** Alteração Média no Número Mensal de Episódios de Enxaqueca, em Relação ao Valor de Base, aos 6 Meses

	<b>Valor Base (Média ± DP)</b>	<b>6 Meses (Média ± DP)</b>	<b>Alteração (6 m-valor base) (Média ± DP)</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Valor p</b>
<b>Inovador</b>	19.33 ± 2.28	10.53 ± 2.79	-8.80 ± 3.54	-8.165	55.22	< 0.01
<b>Placebo</b>	20.40 ± 2.67	20.07 ± 3.32	-0.33 ± 4.44			

DP: Desvio Padrão; t: Estatística t; df: Graus de Liberdade

**Programa:** Tabela\_12.R

**Data/Hora de Execução:** 07MAI2024 11:46

### 3.3.4. Qualidade de Vida

A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada em dois momentos, no início e no fim do estudo. Para a avaliação deste parâmetro utilizou-se o questionário sobre a qualidade de vida específico para a enxaqueca.

Os resultados obtidos encontram-se expostos na Tabela 13. No anexo E.2 é possível ainda consultar tabelas suporte para esta análise.

Através desta tabela, podemos observar que não ocorreram diferenças perceptíveis em relação à *baseline* em ambos os grupos. A média das respostas em ambos os grupos, tanto na *baseline* quanto no final do estudo, ronda os 3.5, o que está entre "algumas vezes" (3) e "frequentemente" (4). Traduzindo para o questionário, estas médias indicam que as enxaquecas afetam a vida dos participantes com uma frequência média entre "às vezes" e "frequentemente". Nesta tabela podemos ainda observar que não existem evidências estatísticas suficientes para afirmar que a média da alteração da pontuação total dos participantes que receberam o Inovador ( $\bar{x}=0.02$ ,  $s=0.52$ ) é diferente do grupo que recebeu o placebo ( $\bar{x}=-0.03$ ,  $s=0.58$ ),  $t(57.19)=0.017$ ,  $p=0.99$ .

O MSQ é amplamente utilizado em ensaios clínicos, tanto para populações com enxaqueca crónica como para enxaqueca episódica (>15 episódios/mês), como meio de avaliação de eficácia de tratamentos a par da frequência de enxaquecas (95). Uma vez que, no presente estudo, na amostra usada o impacto inicial da enxaqueca no quotidiano era moderado e não extremamente impactante, poderá não ter deixado margem suficiente para que os participantes sentissem melhorias significativas na qualidade de vida, mesmo que o número de enxaqueca, no grupo de intervenção tenha reduzido consideravelmente. Este resultado não é concordante com o que é encontrado na literatura, onde a enxaqueca, mais concretamente a sua frequência está diretamente relacionada com o nível de disfunção funcional apresentada pelos doentes (96).

**Tabela 13:** Alteração Média na Pontuação Total do MSQ, em Relação ao Valor de Base, aos 6 Meses

	<b>Valor Base</b> <b>(Média ± DP)</b>	<b>6 Meses</b> <b>(Média ± DP)</b>	<b>Alteração (6 m -</b> <b>base)</b> <b>(Média ± DP)</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Valor p</b>
<b>Inovador</b>	3.50 ± 0.40	3.52 ± 0.35	0.02 ± 0.52	0.017	57.19	0.99
<b>Placebo</b>	3.41 ± 0.41	3.44 ± 0.41	0.03 ± 0.58			

DP: Desvio Padrão; t: Estatística t; df: Graus de Liberdade

Programa: Tabela\_13.R

Data/Hora de Execução: 25MAI2024 11:36

### 3.3.5. Satisfação com o Tratamento

Os resultados para a satisfação com o tratamento encontram-se expostos na **Tabela 14**. No anexo E.3 é possível ainda consultar tabelas suporte para esta análise. Nesta tabela podemos ainda observar que não existem evidências estatísticas suficientes para afirmar que a pontuação média no TSQM para os participantes que receberam o Inovador ( $\bar{x}=4.03$ ,  $s=0.64$ ) é significativamente diferente do grupo que recebeu o placebo ( $\bar{x}=4.14$ ,  $s=0.63$ ),  $t(58.00)=0.678$ ,  $p=0.50$ .

**Tabela 14:** Pontuação Total no TSQM no final do estudo

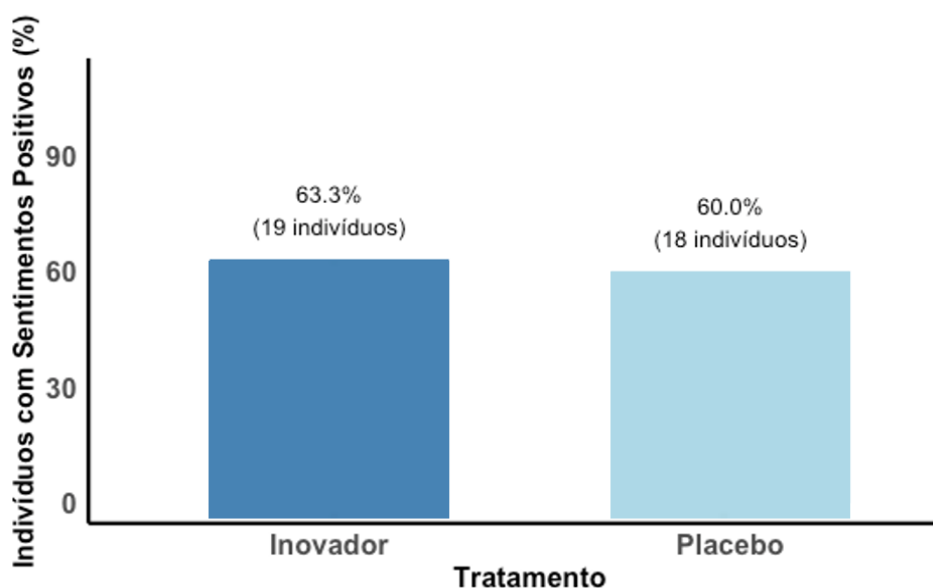
	<b>Pontuação Total média no TSQM</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Valor p</b>
<b>Inovador</b>	4.03 ± 0.64	0.678	58.00	0.50
<b>Placebo</b>	4.14 ± 0.63			

t: Estatística t; df: Graus de Liberdade

Programa: Tabela\_14.R

Data/Hora de Execução: 25MAI2024 22:36

Estas médias observadas indicam ainda que em ambos os grupos os participantes ficaram um pouco satisfeitos com o tratamento. Embora se observe um sentimento positivo face ao tratamento, este sentimento é ainda inferior ao expectável, considerando a redução do número de enxaquecas mensais observadas. Este tipo de resposta poderá dever-se ao facto destes participantes não terem visto uma melhora significativa na qualidade de vida. Adicionalmente na **Figura 8** é observável a percentagem de indivíduos com sentimento positivo sobre o tratamento. Considera-se como sentimento positivo indivíduos que obtiveram uma média superior ou igual a 4 no questionário.



**Figura 8:** Percentagem de indivíduos com sentimento positivo em relação ao tratamento com base no questionário *TSQM*

### 3.3.6. Conclusão

Os resultados obtidos confirmam tanto a eficiência como a segurança do Inovador para a prevenção de enxaqueca em indivíduos diagnosticados com enxaqueca crónica. De um ponto de vista de eficácia, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa do número mensal de enxaquecas por parte do grupo de intervenção, comparado ao grupo de controlo. Este resultado é particularmente encorajador e está de acordo com a literatura existente sobre tratamentos preventivos para enxaqueca, que sugere uma redução substancial na frequência de episódios como um indicativo de eficácia terapêutica

Quanto à segurança, durante o estudo não houve nenhuma descontinuação do estudo devido a eventos adversos e os eventos adversos detetados em ambos os grupos foram poucos, nomeadamente 3 episódios. Sendo que desses 3, 2 eventos adversos ocorreram no grupo do placebo e 1 no grupo do inovador. Adicionalmente não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos neste requisito, sugerindo que o inovador não aumenta o risco de eventos adversos em comparação com o placebo. O que está de acordo com o observado na literatura para fármacos antagonistas de CGRP, reforçando a premissa do inovador ser uma opção terapêutica promissora para a prevenção de enxaquecas.

Apesar dos resultados promissores na redução do número de enxaquecas, a qualidade de vida medida pelo MSQ mostrou alterações mínimas e não estatisticamente significativas. Isto poderá ser devido à modesta perceção do impacto da enxaqueca na vida diária que os participantes relataram no início do estudo. Esta perceção inicial limitou a observação de melhorias significativas neste parâmetro.

No que diz respeito à satisfação com o tratamento, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas. Isto sugere que, embora o Inovador tenha sido eficaz na redução da frequência de enxaquecas, essa redução não se traduziu numa melhoria perceptível na qualidade de vida ou na satisfação global dos participantes. Esta discrepância pode ser explorada em investigações futuras para entender melhor os fatores que influenciam a percepção dos pacientes sobre a qualidade de vida e satisfação com o tratamento, e como estes podem ser melhorados para obter um benefício clínico mais abrangente. Adicionalmente, em ensaios futuros a obtenção de uma amostra maior poderá capturar uma amostra mais representativa da população, onde o impacto global da enxaqueca na qualidade de vida dos indivíduos seja maior.

## 4. Reflexão Final

Neste capítulo são sintetizadas as atividades realizadas durante o estágio e as dificuldades encontradas durante o mesmo. Neste capítulo encontram-se também reflexões sobre a importância desta experiência, tanto a nível pessoal como profissional, e como os conhecimentos adquiridos durante o mestrado foram aplicados nesta jornada.

### 4.1. Síntese Das Principais Contribuições e Aprendizagens

O estágio na *BlueClinical An Astrum Company* iniciou com um período de formação inicial. Durante esta fase, familiarizou-se com os *standard operating procedures* (SOP), tanto gerais como específicos para o cargo desempenhado. Os SOP são documentos essenciais para o funcionamento da empresa. Nele encontram-se instruções e diretrizes para a elaboração dos procedimentos internos e são essenciais para garantir a uniformização e consistência dos procedimentos desenvolvidos.

A formação e certificação em boas práticas clínicas e de investigador clínico (CLIC) Nível 1 também foram realizadas nesta fase. Adicionalmente, houve a introdução às diversas tarefas realizadas pelo departamento integrado, incluindo:

- Randomização de ensaios clínicos;
- Programação de TFL's;
- Tarefas de controlo de qualidade (CQ).

Além da formação específica do departamento de Programação de Dados Clínicos e Bioestatística, também foram recebidas formações sobre tarefas desempenhadas por outros departamentos, diretamente relacionados. Entre elas, formação sobre os processos desempenhados pelo departamento de gestão de dados, de escrita médica e de farmacocinética bem como sobre as análises estatísticas desenvolvidas pelo departamento de farmacocinética nos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade.

Após o período inicial de formação, seguiu-se um período de treino para as tarefas a desempenhar. Neste treino, houve a oportunidade de praticar as tarefas num contexto real, mas controlado. Na **Tabela 15**, encontram-se as diversas tarefas que realizadas, bem como o número de vezes aplicadas.

**Tabela 15:** Tarefas desenvolvidas durante o estágio

Tarefa	Nº de tarefas
Randomização	2
CQ da Randomização	2
Programação de TFL's	2
CQ de TFL's	2

Tarefa	Nº de tarefas
CQ de PAE	2
CQ de conjunto de dados ADaM	1

## 4.2. Reflexão Sobre Competências Desenvolvidas e Dificuldades Sentidas

Na *BlueClinical, an Astrum Company*, foram desenvolvidas uma série de competências técnicas e interpessoais cruciais não apenas para a condução de ensaios clínicos, mas também para o crescimento pessoal e profissional.

De um ponto de vista mais técnico, as tarefas desenvolvidas são essenciais para a condução e sucesso dos ensaios clínicos. O planeamento e execução das listas de randomização garantem a integridade do estudo e aumentam a fiabilidade dos resultados obtidos, eliminando ou reduzindo fatores externos que podem impactar os resultados obtidos. Já as TFL's são um elemento vital dos ensaios clínicos na medida em que representam de forma sumária as análises estatísticas e os resultados obtidos durante o estudo.

A execução destas tarefas permitiu o desenvolvimento de competências em programação, especialmente na linguagem R. Embora a linguagem R tenha sido introduzida durante o primeiro ano do mestrado, o estágio permitiu aprofundar o conhecimento e aplicá-lo de forma prática, o que é considerado uma mais-valia para o futuro profissional.

Além de competências técnicas, o estágio proporcionou o desenvolvimento de diversas *softskills*. A gestão de tempo e a organização pessoal foram as competências que mais evoluíram durante este período. Na *BlueClinical, an Astrum Company*, é comum ser desafiado a gerir tarefas com alto grau de autonomia, o que, inicialmente, pode ser um desafio. Contudo, essa autonomia proporciona uma melhoria na capacidade de organização e aumenta a autoconfiança e independência dos profissionais. A comunicação interpessoal foi outras das *softskills* desenvolvidas. Embora o trabalho em equipa fosse uma prática comum em experiências anteriores, na *BlueClinical an Astrum Company*, a comunicação entre departamentos é constante e essencial. A capacidade de interagir de forma eficaz com colegas de diferentes áreas melhora o trabalho em equipa e a compreensão dos diversos aspetos dos ensaios clínicos.

A par das dificuldades já documentadas neste capítulo, a adaptação à regulamentação rigorosa e a necessidade de conformidade contínua foram as dificuldades mais desafiantes. Mesmo com a formação inicial em boas práticas clínicas e formação de investigador clínico, a adaptação a estes padrões rigorosos e manter a conformidade foi um grande desafio, especialmente para aqueles sem formação de base em ensaios clínicos. Ainda assim, a superação deste desafio foi benéfica, pois promoveu o desenvolvimento do senso de responsabilidade e a atenção ao detalhe.

A experiência na *BlueClinical, an Astrum Company*, foi uma jornada enriquecedora. O estágio não só expandiu as competências técnicas e pessoais, como também preparou de forma abrangente para enfrentar os desafios do mundo profissional, tanto na área de investigação clínica como em áreas mais analíticas.

### **4.3. Conclusão**

De modo geral, acredito ter concluído com sucesso quase todos os objetivos que foram definidos no início do meu estágio, quer a nível técnico como a um nível mais pessoal. De um ponto de vista mais técnico, apenas não me foi possível aplicar técnicas de cálculo amostral. Como todas as tarefas que desempenhei na *BlueClinical, an Astrum Company*, foram aplicadas em estudos reais, a sua execução estava dependente da necessidade laboral dessas tarefas.

Ainda que nem todos os objetivos tenham sido cumpridos, ao refletir sobre o meu estágio na *BlueClinical, an Astrum Company*, é evidente que a experiência foi profundamente enriquecedora para o meu desenvolvimento tanto pessoal quanto profissional. Neste período tive oportunidade de consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado e de adquirir muitos outros. Estou profundamente grato pela oportunidade e pelos meus orientadores na *BlueClinical, an Astrum Company*, cujo suporte e orientação foram decisivos para o sucesso nesta experiência. Estou confiante de que as competências desenvolvidas durante este período serão a base para futuros sucessos na minha carreira.

## Referências

1. Sungur MA. Importance of Biostatistics in Medical Researches. *Duzce Med J*. 2021 Dec;23(3):232–3.
2. Marchenko OV, Katenka NV, editors. *Quantitative Methods in Pharmaceutical Research and Development: Concepts and Applications*. Cham: Springer International Publishing. 2020.
3. BlueClinical – Ensaios Clínicos / Clinical Trials [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.blueclinical.com/about-us>
4. AstrumCRO [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. What we offer. Available from: <https://astrumcro.com/what-we-offer/>
5. Lei n.o 21/2014, de 16 de Abril [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Available from: [https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?nid=2089&tabela=leis&so\\_miolo](https://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=2089&tabela=leis&so_miolo)
6. Ferreira IS, Costa BT, Fregni F. Introduction. In: Fregni F, editor. *Clinical Trials in Neurology*. New York, NY: Springer. 2018. p. 1–27.
7. Kubiak C, de Andres-Trelles F, Kuchinke W, Huemer KH, Thirstrup S, Whitfield K, et al. Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials*. 2009 Oct 16;10(1):95.
8. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet*. 2002 Jan;359(9300):57–61.
9. Ng R. *Drugs: From Discovery to Approval*. John Wiley & Sons. 2005.
10. Giantonio BJ. Investigator Responsibilities. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 85–95.
11. Kandi V, Vadakedath S. *Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review*. Cureus. 2023 Feb;15(2).
12. Chen BE, Urton A, Sadura A, Parulekar WR. Principles of Protocol Development. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2019. p. 151–68.
13. Shmueli-Blumberg D, Figueroa M, Burke C. Selection of Study Centers and Investigators. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 191–207.
14. Wermuth P. Participant Recruitment, Screening, and Enrollment. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 257–78.
15. Gassman JJ. Administration of Study Treatments and Participant Follow-Up. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 279–302.
16. Knust K, Yesko L, Case A, Bickett K. Data Capture, Data Management, and Quality Control; Single Versus Multicenter Trials. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 303–20.
17. Oughton JB, Lilley-Kelly A. Implementing the Trial Protocol. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 239–55.
18. Booth G. End of Trial and Close Out of Data Collection. In: Piantadosi S, Meinert CL, editors. *Principles and Practice of Clinical Trials*. Cham: Springer International Publishing. 2020. p. 321–46.
19. ICH E8 General considerations for clinical studies – Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>
20. ICH E3 Structure and content of clinical study reports – Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e3-structure-content-clinical-study-reports-scientific-guideline>

21. Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. John Wiley & Sons. 2017.
22. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jul;128(1):305.
23. Tsiamalou P, Brotis A. Biostatistics as a Tool for Medical Research: What are we Doing Wrong? *Mediterr J Rheumatol*. 2019 Dec 31;30(4):196–200.
24. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hosp Pediatr*. 2022 Aug 1;12(8):745–50.
25. Sprent P. Statistics in medical research. *Swiss Med Wkly*. 2003 Oct 11;133(39–40):522–9.
26. Almeida S. *Estatística aplicada à investigação em ciências da saúde – um guia com o SPSS*. 2017.
27. Larson MG. Descriptive statistics and graphical displays. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):76–81.
28. Rodrigues CFDS, Lima FJCD, Barbosa FT. Importância do uso adequado da estatística básica nas pesquisas clínicas. *Braz J Anesthesiol*. 2017 Nov;67(6):619–25.
29. Nick TG. Descriptive statistics. *Methods Mol Biol Clifton NJ*; 2007; 404:33–52.
30. Marôco J. Capítulo 2 – Estatística Descritiva. In: *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. ReportNumber, Lda. 2018. p. 15–32.
31. Kotronoulas G, Miguel S, Dowling M, Fernández-Ortega P, Colomer-Lahiguera S, Bağçivan G, et al. An Overview of the Fundamentals of Data Management, Analysis, and Interpretation in Quantitative Research. *Semin Oncol Nurs*. 2023 Apr;39(2):151398.
32. Gerald Van Belle, Lloyd D. Fisher, Patrick J. Heagerty, Thomas Lumley. *Descriptive Statistics*. In: *Biostatistics*. John Wiley & Sons, Ltd. 2004. p. 25–60.
33. Windish DM, Diener-West M. A clinician-educator's roadmap to choosing and interpreting statistical tests. *J Gen Intern Med*. 2006 Jun;21(6):656–60.
34. Trochim W. *The Research Methods Knowledge Base*. 2007
35. Tu W. Basic Principles of Statistical Inference. In: Ambrosius WT, editor. *Topics in Biostatistics*. Totowa, NJ: Humana Press. 2007. p. 53–72.
36. Guetterman TC. Basics of statistics for primary care research. *Fam Med Community Health*. 2019 May;7(2).
37. Marôco J. Capítulo 3 – Inferência Estatística. In: *Análise Estatística com o SPSS Statistics: 7a edição*. ReportNumber, Lda. 2018. p. 33–62.
38. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Type I and type II errors in statistical decision. *Restor Dent Endod*. 2015 Aug;40(3):249–52.
39. Wackerly DD, Mendenhall W, Scheaffer RL. *Hypothesis Testing*. In: *Mathematical statistics with applications*. Belmont, CA, Australia: Thomson Brooks/Cole ; Cengage. 2008. (Seventh edition).
40. Marôco J. Capítulo 6 – Testes Paramétricos. In: *Análise Estatística com o SPSS Statistics: 7a edição*. ReportNumber, Lda. 2018. p. 183–298.
41. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. Harlow: Pearson Education UK. 2013.
42. ICH E6 (R2) Good clinical practice – Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jan 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
43. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. CRC Press. 1990.
44. Pamela A. Shaw, Laura Lee Johnson, Craig B. Borkowf, John I. Gallin, Frederick P. Ognibene, Laura Lee Johnson. Chapter 23 – Issues in Randomization. In: *Principles and Practice of Clinical Research (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press. 2018. p. 329–39.
45. Turner JR. Randomization. In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer. 2013. p. 1618–9.
46. Besselkov A, Wicke K, Castagné V. Blinding and Randomization. *Handb Exp Pharmacol*; 2020. 257:81–100.
47. Yung-Pin C. Biased coin design with imbalance tolerance. *Commun Stat Stoch Models*. 1999 Jan 1;15(5):953–75.
48. Everitt B. *The Cambridge Dictionary of Statistics*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University

- Press. 2002.
49. Meinzen-Derr J, Smith L. Sources of Error: Selection Bias, Information Bias, and Confounding. In: Handbook for Clinical Research: Design, Statistics, and Implementation. Demos Medical Publishing. 2014. p. 171–3.
  50. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clin Pract.* 2010 Apr 21;115(2):94–9.
  51. Kang M, Ragan BG, Park JH. Issues in Outcomes Research: An Overview of Randomization Techniques for Clinical Trials. *J Athl Train.* 2008;43(2):215–21.
  52. Berger VW, Bour LJ, Carter K, Chipman JJ, Everett CC, Heussen N, et al. A roadmap to using randomization in clinical trials. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Aug 16;21(1):168.
  53. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet Lond Engl.* 2002 Feb 16;359(9306):614–8.
  54. Tilley B, Schork A. Clinical Trials: II. Randomization and Sample Size. *Henry Ford Hosp Med J.* 1985;33(4):219–224.
  55. ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials – Scientific guideline. 2006; | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>
  56. An MW, Duong Q, Le-Rademacher J, Mandrekar SJ. Principles of Good Clinical Trial Design. *J Thorac Oncol.* 2020 Aug 1;15(8):1277–80.
  57. Singh G. Randomization made easy for small size controlled clinical trials. *JIAMSE.* 2006 Jan 1;16.
  58. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ.* 1999 Sep 11;319(7211):703–4.
  59. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol.* 2019 Jun;72(3):221.
  60. Vickers AJ. How to randomize. *J Soc Integr Oncol.* 2006;4(4):194–8.
  61. Portney LG, Watkins MP. Foundations of Clinical Research: Applications to Practice. Pearson/Prentice Hall. 2009.
  62. Upton G, Cook I. A Dictionary of Statistics 3e. OUP Oxford. 2014.
  63. Hedden SL, Woolson RF, Malcolm RJ. Randomization in substance abuse clinical trials. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2006 Feb 6;1:6.
  64. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet Lond Engl.* 2002 Feb 9;359(9305):515–9.
  65. Baghbaninaghadehi F. Fundamentals of Randomization in Clinical Trial. *Int J Adv Nutr Health Sci.* 2016 Jan 1;4:174–87.
  66. Bagiella E. Randomization. Springer Publishing Company. 2023
  67. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions. John Wiley & Sons. 2013.
  68. Divecha C, Tullu M, Karande S. Utilizing tables, figures, charts and graphs to enhance the readability of a research paper. *J Postgrad Med;* 2023;69(3):125–31.
  69. Seeing Is Believing: Why Including Tables and Figures Matters to the Effectiveness of Your Publications. *Adv Neonatal Care.* 2015 Apr;15(2):77.
  70. Duke SP, Bancken F, Crowe B, Soukup M, Botsis T, Forshee R. Seeing is believing: good graphic design principles for medical research. *Stat Med.* 2015 Sep 30;34(22):3040–59.
  71. Sagar Kumar P. Biostatistical Methodologies in Clinical Trials: An Overview of Recent Developments and Pitfalls. *Int J Clin Biostat Biom.* 2023 Dec 31;9(1).
  72. Malcolm S. Large-scale TFL Automation for regulated Pharmaceutical trials using CDISC Analysis Results Metadata. PharmaSUG. 2019.
  73. Banks J. Handbook of Simulation: Principles, Methodology, Advances, Applications, and Practice. John Wiley & Sons. 1998.
  74. Banks J. Discrete-event System Simulation. Pearson Prentice Hall. 2005.
  75. Hallgren KA. Conducting Simulation Studies in the R Programming Environment. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2013 Oct 12;9(2):43–60.
  76. Sanchez P. Fundamentals of Simulation Modeling. In: 2007 Winter Simulation Conference.

2007. p. 54–62.
77. Holford NH, Kimko HC, Monteleone JP, Peck CC. Simulation of clinical trials. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:209–34.
  78. Muldoon A. Getting started with simulating data in R: some helpful functions and how to use them [internet]. 2018. [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.r-bloggers.com/2018/08/getting-started-simulating-data-in-r-some-helpful-functions-and-how-to-use-them/>
  79. Robert C, Casella G. *Monte Carlo Statistical Methods.* Springer New York; 2005.
  80. L'Ecuyer P. Random number generation, in *Handbook of Computational Statistics.* Springer Handb Comput Stat. 2012 Jan 1;35–71.
  81. Rubinstein RY, Kroese DP. *Simulation and the Monte Carlo Method.* John Wiley & Sons. 2011.
  82. Reuven Y. Rubinstein, Kroese DP. Random Number, Random Variable, and Stochastic Process Generation. In: *Simulation and the Monte Carlo Method.* John Wiley & Sons, Ltd. 2016. p. 49–90.
  83. Goncalves A, Ray P, Soper B, Stevens J, Coyle L, Sales AP. Generation and evaluation of synthetic patient data. *BMC Med Res Methodol.* 2020 May 7;20(1):108.
  84. Sinisi S, Alimguzhin V, Mancini T, Tronci E, Leeners B. Complete populations of virtual patients for in silico clinical trials. *Bioinforma Oxf Engl.* 2021 Apr 1;36(22–23):5465–72.
  85. Brindley PG, Dunn WF. Simulation for clinical research trials: a theoretical outline. *J Crit Care.* 2009 Jun;24(2):164–7.
  86. Zwep LB, Guo T, Nagler T, Knibbe CAJ, Meulman JJ, van Hasselt JGC. Virtual Patient Simulation Using Copula Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Nov 10.
  87. Teutonico D, Musuamba F, Maas HJ, Facius A, Yang S, Danhof M, et al. Generating Virtual Patients by Multivariate and Discrete Re-Sampling Techniques. *Pharm Res.* 2015 Oct;32(10):3228–37.
  88. ICH M11 guideline, clinical study protocol template and technical specifications – Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m11-guideline-clinical-study-protocol-template-and-technical-specifications-scientific-guideline>
  89. Committee on Strategies for Responsible Sharing of Clinical Trial Data; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine. *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risk.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Apr 20. 4, The Clinical Trial Life Cycle and When to Share Data. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK286004/>
  90. Rendas-Baum R, Bloudek LM, Maglinte GA, Varon SF. The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. *Qual Life Res.* 2013;22(5):1123–33.
  91. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes.* 2009 Apr 27;7:36.
  92. John Fox and Sanford Weisberg. *An R Companion to Applied Regression.* Third. Thousand Oaks CA: Sage; 2019.
  93. Téllez-Zenteno JF, García-Ramos G, Zermeno-Pöhls F, Velazquez A, GGSM. Demographic, clinical and comorbidity data in a large sample of 1147 patients with migraine in Mexico City. *J Headache Pain.* 2005 Jun 1;6(3):128–34.
  94. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain.* 2023 May 19;24(1):56.
  95. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache.* 2012 Mar;52(3):409–21.
  96. Renjith V, Pai MS, Castelino F, Pai A, George A. Clinical profile and functional disability of

patients with migraine. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(2):250–6.

## Anexos

### A. Plano de Randomização para Estudo Inovador

**NOME DO ESTUDO:** Estudo da segurança e eficácia do fármaco Inovador para enxaqueca crónica

<b>DESENHO DO ESTUDO:</b>	Paralelo <input checked="" type="checkbox"/>	
	<i>Cross-over</i> <input type="checkbox"/>	
	Outro <input type="checkbox"/>	Especificar: _____
<b>RANDOMIZAÇÃO:</b>	Blocos <input checked="" type="checkbox"/>	Número de Blocos: 15 Tamanho de Blocos: 15 Blocos de 4
	Estratos <input type="checkbox"/>	Número de estratos: Não Aplicável Fatores de Estratificação: Não Aplicável
	Outra <input type="checkbox"/>	Especificar: _____
<b>BLINDNESS:</b>		<i>Double Blind</i> <input type="checkbox"/>
	Tipo de <i>Blinding</i> :	<i>Single Blind</i> <input checked="" type="checkbox"/>
		<i>Open Label</i> <input type="checkbox"/>
<b>TRATAMENTOS:</b>	Número de Tratamentos:	2
	Descrição dos tratamentos:	Teste Referência
	Rácio de Alocação:	1:1
<b>PARTICIPANTES:</b>	Número de participantes:	60
	Participantes por tratamento:	30
<b>ESQUEMA DE RANDOMIZAÇÃO:</b>	<pre> graph LR     Start(( )) --&gt; A[Planeamento da Randomização]     A --&gt; B[Programação da Seed]     B --&gt; C[Randomização dentro dos Blocos]     C --&gt; D[Randomização dos Blocos]     D --&gt; E[Obtenção da Lista de Randomização]     E --&gt; End(( ))     </pre>	
<b>RESPONSABILIDADES:</b>	Execução:	Heitor Coelho (Bioestatístico) Contacto: _____
	Revisão:	

## B. Lista e Seed de Randomização

Seed utilizada: 8660669

	<b>ID_Randomizacao</b>	<b>Tamanho_Bloco</b>	<b>Tratamento</b>
1	01	4	Placebo
2	02	4	Inovador
3	03	4	Placebo
4	04	4	Inovador
5	05	4	Placebo
6	06	4	Inovador
7	07	4	Placebo
8	08	4	Inovador
9	09	4	Placebo
10	10	4	Placebo
11	11	4	Inovador
12	12	4	Inovador
13	13	4	Placebo
14	14	4	Inovador
15	15	4	Inovador
16	16	4	Placebo
17	17	4	Placebo
18	18	4	Inovador
19	19	4	Inovador
20	20	4	Placebo

	<b>ID_Randomizacao</b>	<b>Tamanho_Bloco</b>	<b>Tratamento</b>
<i>21</i>	21	4	Placebo
<i>22</i>	22	4	Placebo
<i>23</i>	23	4	Inovador
<i>24</i>	24	4	Inovador
<i>25</i>	25	4	Inovador
<i>26</i>	26	4	Placebo
<i>27</i>	27	4	Inovador
<i>28</i>	28	4	Placebo
<i>29</i>	29	4	Inovador
<i>30</i>	30	4	Placebo
<i>31</i>	31	4	Inovador
<i>32</i>	32	4	Placebo
<i>33</i>	33	4	Placebo
<i>34</i>	34	4	Placebo
<i>35</i>	35	4	Inovador
<i>36</i>	36	4	Inovador
<i>37</i>	37	4	Placebo
<i>38</i>	38	4	Placebo
<i>39</i>	39	4	Inovador
<i>40</i>	40	4	Inovador

	<b>ID_Randomizacao</b>	<b>Tamanho_Bloco</b>	<b>Tratamento</b>
<b>41</b>	41	4	Placebo
<b>42</b>	42	4	Placebo
<b>43</b>	43	4	Inovador
<b>44</b>	44	4	Inovador
<b>45</b>	45	4	Placebo
<b>46</b>	46	4	Inovador
<b>47</b>	47	4	Placebo
<b>48</b>	48	4	Inovador
<b>49</b>	49	4	Inovador
<b>50</b>	50	4	Placebo
<b>51</b>	51	4	Placebo
<b>52</b>	52	4	Inovador
<b>53</b>	53	4	Inovador
<b>54</b>	54	4	Placebo
<b>55</b>	55	4	Inovador
<b>56</b>	56	4	Placebo
<b>57</b>	57	4	Placebo
<b>58</b>	58	4	Inovador
<b>59</b>	59	4	Placebo
<b>60</b>	60	4	Inovador

## C. Variáveis Simuladas para o Estudo Inovador

### C.1. Dados Demográficos

Variável	Descrição	Observações sobre a Geração
Idade	Idade dos Participantes (Anos) Variável Quantitativa Contínua	Para indivíduos inscritos no estudo: <ul style="list-style-type: none"><li>- Distribuição normal com <math>\mu = 30</math> e <math>\sigma = 5</math></li><li>- Limite Superior = 65</li><li>- Limite Inferior = 18</li></ul> Para indivíduos não inscritos no estudo: Se motivo inscrição "Menor de idade": <ul style="list-style-type: none"><li>- Amostragem com reposição dos valores no intervalo [16, 17]</li></ul> Se motivo inscrição "idade superior ao especificado": <ul style="list-style-type: none"><li>- Amostragem com reposição de valores no intervalo [66,80]</li></ul> Se motivo inscrição "não diagnosticado com enxaqueca crónica": <ul style="list-style-type: none"><li>- Distribuição normal com <math>\mu = 30</math> e <math>\sigma = 5</math></li><li>- Limite Superior = 65</li><li>- Limite Inferior = 18</li></ul>
Peso	Peso dos Participantes (Kg) Variável Quantitativa Contínua	Distribuição normal com $\mu = 70$ e $\sigma = 10$ Limite Superior = 100 Limite Inferior = 65
Altura	Altura dos Participantes (cm) Variável Quantitativa Contínua	Distribuição normal com $\mu = 175$ e $\sigma = 10$ Limite Superior = 150 Limite Inferior = 190

## C.2. Elegibilidade e Participação no Estudo

<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Método de Geração</b>
Inscrito	Participante inscrito no estudo Variável Qualitativa Nominal	Amostragem: 80% de probabilidade de "Sim" 20% de "Não"
Motivo não inscrição	Razão para não inscrição Variável Qualitativa Nominal	Amostragem entre: "Menor de idade", "não diagnosticado com enxaqueca crónica" e "idade superior ao especificado"
Randomizado	Participante randomizado para tratamento Variável Qualitativa Nominal	Para participantes inscritos Amostragem com 90% de probabilidade de "Sim" e 10% "Não"
Motivo não Randomização	Razão para não randomização Variável Qualitativa Nominal	"Menos de 15 episódios de enxaqueca mensais"
Enxaqueca crónica	Diagnóstico de enxaqueca crónica Variável Qualitativa Nominal	Para participantes randomizados - "Sim"; Se não randomizado, amostragem: 10% probabilidade de "Sim" e 90% "Não"
Data de Diagnóstico	Data do diagnóstico de enxaqueca crónica Variável Quantitativa Intervalar	Se enxaqueca crónica "Sim", amostragem de intervalos de datas específicos, dependentes da idade do participante
Outro Tratamento	Historial de medicação para a enxaqueca? Variável Qualitativa Nominal	Para participantes diagnosticados com enxaqueca crónica: Amostragem com 70% de probabilidade de "Sim" e 30% "Não"
Em tratamento	Outros tratamentos para enxaqueca em andamento Variável Qualitativa Nominal	Se outro tratamento = sim e não randomizado: amostragem com 10% de probabilidade de "Sim"; Se randomizado, "Não"

<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Método de Geração</b>
Teste de drogas	Teste de drogas realizado Variável Qualitativa Nominal	Se diagnosticado com enxaqueca crónica e sem outro tratamento complementar no momento, "Sim" Caso contrário, "Não"
Resultado do teste de drogas	Resultado do teste de drogas Variável Qualitativa Nominal	Se teste de drogas realizado, amostragem com 94% de probabilidade de Negativo
Elegibilidade	Elegibilidade final para o estudo Variável Qualitativa Nominal	Se resultado do teste de drogas negativo, "Sim"; caso contrário, "Não"

### C.3. Questionários e Diários

<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>	<b>Método de Geração</b>
MSQ1 – MSQ14	Respostas aos questionários MSQ na <i>baseline</i> e aos 6 meses Variável Qualitativa Ordinal	Amostragem com reposição entre valores de 1 a 6,
TSQM1 – TSQM9	Respostas às questões do questionário TSQM Variável Qualitativa Ordinal	Amostragem com reposição entre valores de 1 a 7
Nº Episódios	Número de episódios de enxaqueca registados no diário Variável Quantitativa Discreta	Tratamento Inovador e Placebo na <i>baseline</i> = Amostragem de valores entre 1 e 30, com probabilidades baseadas na distribuição normal ( $\mu = 20$ e $\sigma = 3$ )

Tratamento Inovador aos 6 meses = Amostragem de valores ente 1 e 30, com probabilidades baseadas na distribuição normal ( $\mu = 10$  e  $\sigma = 3$ )

Tratamento Placebo aos 6 meses = Amostragem de valores ente 1 e 30, com probabilidades baseadas na distribuição normal ( $\mu = 20$  e  $\sigma = 3$ )

#### C.4. Eventos Adversos

Variável	Descrição	Método de Geração
EA	Evento adverso reportado Variável Qualitativa Nominal	10% de probabilidade de "Sim" 90% de probabilidade de "Não"
Termo EA	Termo do evento reportado Variável Qualitativa Nominal	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem com igual probabilidade entre os seguintes termos: Dispepsia, Secura Oral, Náusea, Sonolência e Diarreia
Início DTEA	Data de início do EA Variável Quantitativa Intervalar	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem de um mês compreendido entre a data de início e de fim do estudo
Início HEA	Hora de início do EA Variável Quantitativa Intervalar	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem da hora de um intervalo entre 0 e 23. Amostragem dos minutos de um intervalo entre 0 e 59.
Fim DTEA	Data de início do EA Variável Quantitativa Intervalar	Para participantes com EA = "Sim"
Fim HEA	Hora de fim do EA Variável Quantitativa Intervalar	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem de um valor entre 2 e 4 e posterior soma à variável Início HEA
Severidade EA	Severidade do EA reportado Variável Qualitativa Ordinal	Para participantes com EA = "Sim"

		Amostragem entre leve, moderado e severo com probabilidades 60 %, 30 % e 10%, respetivamente
Seriedade do EA	Seriedade do EA reportado Variável Qualitativa Nominal	Para participantes com EA = "Sim" 95% de probabilidade de "Não Sério" 5% de probabilidade de "Sério"
Motivo de seriedade	Motivo pelo qual EA foi considerado Sério Variável Qualitativa Nominal	Para participantes com EA = "Sim" e Severidade = "Sério" Amostragem entre: "Requer hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente", "Resulta numa incapacidade/incapacidade persistente ou significativa"
Relação	Relação do EA com o tratamento Variável Qualitativa Ordinal	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem entre: "Não Relacionado", "Pouco provável", "Possivelmente", "Provável", "Relação Causal"
Ação tomada	Ação tomada perante o EA Variável Qualitativa Nominal	Para participantes com EA = "Sim" 100% "Procedimento não alterado"
Resultado	Desfecho do EA Variável Qualitativa Nominal	Para participantes com EA = "Sim" Amostragem entre: "Recuperado/resolvido", "A recuperar/A resolver", "Desconhecido"

#### D. Listagem de Dados dos Sujeitos

## D.1. Disposição dos sujeitos

<b>Nr. Screening</b>	<b>Data de Assinatura do FCI</b>	<b>Sujeito Elegível</b>	<b>Critério de Inclusão Cumprido</b>	<b>Critério de Exclusão Cumprido</b>	<b>Nr. Randomização</b>
1	2023-06-01	Não	Não	-	-
2	2023-05-09	Sim	Sim	Sim	01
3	-	Não	Não	-	-
4	2023-03-17	Sim	Sim	Sim	02
5	2023-11-11	Sim	Sim	Sim	03
6	2023-01-24	Não	Não	-	-
7	2023-08-16	Sim	Sim	Sim	04
8	2023-11-28	Sim	Sim	Sim	05
9	2023-10-26	Não	Não	-	-
10	-	Não	Não	-	-
11	-	Não	Não	-	-
12	-	Não	Não	-	-
13	-	Não	Não	-	-
14	2023-05-24	Sim	Sim	Sim	06
15	2023-05-18	Sim	Sim	Sim	07
16	2023-10-15	Sim	Sim	Sim	08
17	2023-04-11	Sim	Sim	Sim	09
18	-	Não	Não	-	-
19	-	Não	Não	-	-
20	2023-12-23	Sim	Sim	Sim	10
21	-	Não	Não	-	-
22	-	Não	Não	-	-
23	2023-03-09	Sim	Sim	Sim	11
24	2023-09-17	Não	Sim	Não	-
25	2023-04-01	Sim	Sim	Sim	12
26	2023-04-24	Sim	Sim	Sim	13
27	2023-10-21	Sim	Sim	Sim	14
28	2023-05-11	Sim	Sim	Sim	15
29	2023-09-06	Sim	Sim	Sim	16
30	2023-07-01	Sim	Sim	Sim	17
31	2023-11-27	Sim	Sim	Sim	18
32	2023-11-29	Sim	Sim	Sim	19
33	2023-02-19	Sim	Sim	Sim	20
34	-	Não	Não	-	-
35	2023-02-08	Sim	Sim	Sim	21
36	2023-04-16	Sim	Sim	Sim	22
37	2023-06-12	Não	Não	-	-
38	-	Não	Não	-	-
39	2023-01-06	Sim	Sim	Sim	23
40	2023-12-08	Sim	Sim	Sim	24
41	-	Não	Não	-	-
42	2023-12-19	Sim	Sim	Sim	25
43	2023-03-28	Sim	Sim	Sim	26
44	2023-10-22	Não	Não	-	-
45	2023-06-26	Não	Não	-	-
46	2023-04-20	Não	Sim	Não	-
47	2023-08-09	Sim	Sim	Sim	27
48	-	Não	Não	-	-

<b>Nr. Screening</b>	<b>Data de Assinatura do FCI</b>	<b>Sujeito Elegível</b>	<b>Critério de Inclusão Cumprido</b>	<b>Critério de Exclusão Cumprido</b>	<b>Nr. Randomização</b>
49	2023-03-14	Sim	Sim	Sim	28
50	2023-12-21	Sim	Sim	Sim	29
51	2023-06-07	Sim	Sim	Sim	30
52	2023-11-08	Sim	Sim	Sim	31
53	2023-05-14	Não	Não	-	-
54	2023-05-16	Sim	Sim	Sim	32
55	2023-10-06	Sim	Sim	Sim	33
56	2023-07-27	Sim	Sim	Sim	34
57	2023-10-29	Não	Não	-	-
58	2023-01-02	Sim	Sim	Sim	35
59	2023-09-29	Sim	Sim	Sim	36
60	2023-02-01	Sim	Sim	Sim	37
61	2023-07-02	Não	Não	-	-
62	2023-08-25	Sim	Sim	Sim	38
63	2023-02-26	Sim	Sim	Sim	39
64	-	Não	Não	-	-
65	2023-08-07	Sim	Sim	Sim	40
66	2023-07-29	Sim	Sim	Sim	41
67	2023-02-03	Sim	Sim	Sim	42
68	2023-10-01	Sim	Sim	Sim	43
69	-	Não	Não	-	-
70	2023-07-23	Sim	Sim	Sim	44
71	2023-09-12	Sim	Sim	Sim	45
72	-	Não	Não	-	-
73	-	Não	Não	-	-
74	-	Não	Não	-	-
75	-	Não	Não	-	-
76	2023-10-07	Sim	Sim	Sim	46
77	-	Não	Não	-	-
78	2023-02-13	Sim	Sim	Sim	47
79	2023-12-15	Sim	Sim	Sim	48
80	2023-05-07	Sim	Sim	Sim	49
81	2023-10-02	Sim	Sim	Sim	50
82	-	Não	Não	-	-
83	2023-09-05	Sim	Sim	Sim	51
84	2023-08-11	Sim	Sim	Sim	52
85	2023-12-22	Sim	Sim	Sim	53
86	2023-09-23	Não	Sim	Não	-
87	2023-09-22	Não	Sim	Não	-
88	-	Não	Não	-	-
89	2023-03-10	Sim	Sim	Sim	54
90	-	Não	Não	-	-
91	2023-11-20	Sim	Sim	Sim	55
92	2023-10-12	Não	Não	-	-
93	2023-07-24	Sim	Sim	Sim	56
94	2023-09-21	Sim	Sim	Sim	57
95	2023-02-15	Sim	Sim	Sim	58
96	-	Não	Não	-	-
97	2023-03-23	Sim	Sim	Sim	59

<b>Nr. Screening</b>	<b>Data de Assinatura do FCI</b>	<b>Sujeito Elegível</b>	<b>Critério de Inclusão Cumprido</b>	<b>Critério de Exclusão Cumprido</b>	<b>Nr. Randomização</b>
98	2023-12-04	Não	Não	-	-
99	2023-05-21	Sim	Sim	Sim	60
100	2023-02-16	Não	Sim	Não	-

Nr. - Número; FCI – Formulário de Consentimento Informado

Programa: Tabela\_D.1.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 11:42

## D.2. Características Demográficas

<b>Nr. do Sujeito</b>	<b>Idade (Anos)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
1	25	68.9	174	23
2	29	71.0	190	18
3	16	65.0	177	20
4	31	67.4	175	22
5	35	68.9	190	19
6	27	65.0	158	23
7	25	65.0	186	19
8	25	82.6	175	27
9	37	65.0	171	22
10	30	84.7	184	25
11	66	88.2	186	26
12	16	90.8	181	28
13	28	68.8	182	21
14	34	65.0	164	20
15	33	65.0	177	21
16	30	69.6	179	22
17	27	69.3	173	23
18	16	70.0	180	22
19	20	69.8	174	23
20	37	70.6	171	24
21	17	72.4	190	19
22	28	65.0	163	24
23	31	65.0	180	20
24	35	84.7	167	30
25	25	65.0	182	19
26	23	65.0	182	19
27	36	72.9	166	27
28	35	84.0	190	22
29	30	65.0	166	23
30	30	66.4	165	24
31	24	67.7	165	25
32	30	65.0	175	17
33	28	69.2	185	20
34	26	81.6	186	24
35	25	65.0	179	19
36	35	74.1	172	25

<b>Nr. do Sujeito</b>	<b>Idade (Anos)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
37	24	77.2	177	25
38	69	77.9	177	25
39	38	65.0	174	20
40	26	65.0	184	19
41	66	68.1	170	24
42	21	90.8	190	24
43	26	71.5	190	19
44	27	77.2	177	25
45	34	81.0	169	28
46	33	92.4	166	34
47	24	73.1	182	22
48	16	76.4	181	23
49	31	65.0	181	19
50	31	87.1	184	26
51	26	65.0	162	20
52	29	85.9	189	24
53	29	65.0	164	23
54	36	100.0	162	39
55	28	67.8	174	22
56	34	68.0	180	21
57	23	75.9	190	20
58	39	81.9	165	30
59	38	65.0	172	19
60	38	65.0	177	20
61	35	67.0	187	19
62	31	65.0	150	26
63	28	65.0	163	18
64	29	65.0	159	22
65	26	65.0	184	19
66	32	65.0	173	21
67	28	75.1	170	26
68	22	69.8	176	22
69	17	68.6	165	25
70	28	65.0	176	20
71	41	80.5	175	26
72	16	66.6	180	21
73	30	68.7	176	22
74	77	71.5	174	24
75	17	77.4	167	28
76	28	70.4	186	20
77	75	67.9	175	22
78	23	65.0	173	21
79	40	67.6	176	22
80	41	76.4	155	32
81	26	74.1	174	25
82	27	70.9	163	27
83	40	65.7	171	22
84	36	78.7	165	29
85	31	65.0	163	24
86	27	65.0	183	18
87	32	65.0	172	18

Nr. do Sujeito	Idade (Anos)	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
88	29	77.5	169	27
89	26	66.1	181	20
90	16	65.0	176	14
91	32	65.0	154	25
92	34	65.0	170	22
93	24	70.4	183	21
94	39	76.9	174	26
95	29	66.1	176	21
96	16	84.4	177	27
97	26	74.9	183	22
98	26	82.3	157	33
99	28	82.6	163	31
100	28	65.0	163	21

Nr. - Número; IMC - Índice de Massa Corporal

Programa: Tabela\_D.2.R

Data/Hora de Execução: 20MAI2024 09:47

### D.3. Listagem dos Sujeitos que Foram Descontinuados do Estudo Prematuramente

Nr. Randomização	Data de Assinatura do CI	Data da Descontinuação	Motivo	Comentários
-	-	-	-	-

Nr. - Número; CI - Consentimento Informado

Programa: Tabela\_D.3.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 12:26

### D.4. Histórico Médico de Enxaqueca

Nr. Screening	Enxaqueca Crônica	Data de Diagnóstico	Tratamento	Em curso?
1	Não	-	-	-
2	Sim	2020-07-02	Não	-
3	-	-	-	-
4	Sim	2018-02-08	Sim	Não
5	Sim	2020-09-04	Sim	Não
6	Não	-	-	-
7	Sim	2019-02-13	Sim	Não
8	Sim	2020-05-10	Sim	Não
9	Não	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	Sim	2014-01-03	Sim	Não
15	Sim	2021-08-11	Sim	Não
16	Sim	2014-09-18	Sim	Não
17	Sim	2007-05-17	Sim	Não

<b>Nr. Screening</b>	<b>Enxaqueca Crónica</b>	<b>Data de Diagnóstico</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Em curso?</b>
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	Sim	2011-01-20	Sim	Não
21	-	-	-	-
22	-	-	-	-
23	Sim	2007-01-27	Sim	Não
24	Sim	2008-08-24	Não	-
25	Sim	2020-12-25	Sim	Não
26	Sim	2017-08-25	Não	-
27	Sim	2013-09-03	Sim	Não
28	Sim	2018-06-18	Não	-
29	Sim	2009-03-23	Sim	Não
30	Sim	2019-03-19	Sim	Não
31	Sim	2019-07-31	Sim	Não
32	Sim	2018-08-27	Não	-
33	Sim	2016-06-18	Não	-
34	-	-	-	-
35	Sim	2018-01-13	Sim	Não
36	Sim	2017-12-10	Não	-
37	Não	-	-	-
38	-	-	-	-
39	Sim	2008-01-12	Sim	Não
40	Sim	2016-06-15	Sim	Não
41	-	-	-	-
42	Sim	2018-10-26	Não	-
43	Sim	2017-08-18	Sim	Não
44	Não	-	-	-
45	Não	-	-	-
46	Sim	2013-03-20	Sim	Não
47	Sim	2021-12-08	Sim	Não
48	-	-	-	-
49	Sim	2011-09-03	Sim	Não
50	Sim	2012-06-04	Sim	Não
51	Sim	2012-02-01	Sim	Não
52	Sim	2022-08-10	Sim	Não
53	Não	-	-	-
54	Sim	2007-03-08	Sim	Não
55	Sim	2016-03-16	Sim	Não
56	Sim	2012-09-10	Não	-
57	Não	-	-	-
58	Sim	2006-05-26	Sim	Não
59	Sim	2015-11-10	Não	-
60	Sim	2000-07-14	Sim	Não
61	Não	-	-	-
62	Sim	2021-09-11	Não	-
63	Sim	2010-06-18	Sim	Não
64	-	-	-	-
65	Sim	2006-06-17	Não	-
66	Sim	2018-10-20	Sim	Não
67	Sim	2008-02-11	Sim	Não
68	Sim	2018-06-22	Não	-

<b>Nr. Screening</b>	<b>Enxaqueca Crônica</b>	<b>Data de Diagnóstico</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Em curso?</b>
69	-	-	-	-
70	Sim	2009-02-11	Não	-
71	Sim	2003-09-09	Sim	Não
72	-	-	-	-
73	-	-	-	-
74	-	-	-	-
75	-	-	-	-
76	Sim	2018-06-20	Sim	Não
77	-	-	-	-
78	Sim	2020-07-13	Não	-
79	Sim	2018-03-02	Não	-
80	Sim	2021-01-25	Não	-
81	Sim	2009-09-18	Sim	Não
82	-	-	-	-
83	Sim	2021-10-26	Sim	Não
84	Sim	1998-02-16	Sim	Não
85	Sim	2021-09-22	Sim	Não
86	Sim	2018-05-25	Não	-
87	Sim	2009-07-07	Sim	Não
88	-	-	-	-
89	Sim	2006-07-20	Sim	Não
90	-	-	-	-
91	Sim	2006-03-28	Sim	Não
92	Não	-	-	-
93	Sim	2018-07-24	Sim	Não
94	Sim	2000-02-08	Sim	Não
95	Sim	2021-04-14	Sim	Não
96	-	-	-	-
97	Sim	2015-06-15	Sim	Não
98	Não	-	-	-
99	Sim	2019-10-24	Não	-
100	Sim	2008-05-05	Sim	Não

Nr. - Número

Programa: Tabela\_D.4.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 14:47

#### **D.5. Eventos Adversos Pré-Tratamento (Parte 1)**

<b>Nr. Randomização</b>	<b>Termo EA</b>	<b>EAS (Sim/Não)</b>	<b>Data e Hora de Início</b>	<b>Data e Hora de Fim</b>	<b>Severidade</b>	<b>Necessidade de Medicação</b>
-	-	-	-	-	-	-

Nr. - Número; EA - Evento Adverso; EAS - Evento Adverso Severo

Programa: Tabela\_D.5.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 16:34

#### **D.6. Eventos Adversos Pré-Tratamento (Parte 2)**

Nr. Randomização	Termo EA	EAS (Sim/Não)	Ação Tomada	Resultado
-	-	-	-	-

Nr. - Número; EA - Evento Adverso; EAS - Evento Adverso Severo

Programa: Tabela\_D.6.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 16:46

#### D.7. Eventos Adversos Emergentes do tratamento (Parte 1)

Nr. Randomização	Termo EA	EAS	Data e Hora de Início	Data e Hora de Fim	Severidade	Necessidade de Medicação
17	Dispepsia	Não	2023-11-28 03:26:00	2023-11-28 06:26:00	severo	Não
39	Diarreia	Não	2023-09-24 05:07:00	2023-09-24 09:07:00	leve	Não
46	Náusea	Não	2023-12-06 17:33:00	2023-12-06 20:33:00	moderado	Não

Nr. - Número; EA - Evento Adverso; EAS - Evento Adverso Severo

Programa: Tabela\_D.7.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 16:24

#### D.8. Eventos Adversos Emergentes do tratamento (Parte 2)

Nr. Randomização	Termo EA	EAS (Sim/Não)	Ação Tomada	Resultado	Detalhes	Comentários
17	Dispepsia	Não	Procedimento não alterado	A recuperar/ A resolver	-	-
39	Diarreia	Não	Procedimento não alterado	Recuperado/resolvido	-	-
46	Náusea	Não	Procedimento não alterado	Desconhecido	-	-

Nr. - Número; EA - Evento Adverso; EAS - Evento Adverso Severo

Programa: Tabela\_D.8.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 16:42

#### D.9. Eventos Adversos Sérios Emergentes do Tratamento

Nr. Sujeito	Tratamento	Termo Reportado	Motivo para a Seriedade	Detalhes
-	-	-	-	-

Nr. - Número

Programa: Tabela\_D.9.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 16:53

#### D.10. Respostas ao MSQs por sujeito (Parte 1)

Nr. Randomização	Data	Período	Questão								
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
01	2023-06-09	1	6	3	4	5	6	6	3	3	6
	2023-12-09	2	1	6	2	4	3	3	1	3	6
02	2023-04-17	1	3	1	4	6	6	2	4	6	2
	2023-10-17	2	4	5	6	4	5	5	5	5	2
03	2023-12-11	1	3	4	1	2	1	6	1	5	4
	2024-06-11	2	2	4	4	2	6	2	3	1	2
04	2023-09-16	1	1	4	2	6	1	6	3	4	4
	2024-03-16	2	1	4	4	1	6	6	2	1	2
05	2023-12-28	1	3	1	4	6	2	2	2	6	6
	2024-06-28	2	1	1	3	6	4	1	1	5	2
06	2023-06-24	1	2	1	6	3	5	3	4	6	3
	2023-12-24	2	4	1	5	2	2	3	1	5	4
07	2023-06-18	1	5	3	6	5	2	5	1	2	5
	2023-12-18	2	3	2	5	3	1	2	5	3	2
08	2023-11-15	1	3	2	2	4	3	2	2	6	4
	2024-05-15	2	2	1	6	2	3	1	6	2	2
09	2023-05-11	1	1	4	2	6	5	1	5	4	3
	2023-11-11	2	6	1	5	1	2	5	4	6	3
10	2024-01-23	1	5	5	6	6	1	6	5	3	5
	2024-07-23	2	4	3	2	5	1	3	4	5	4
11	2023-04-09	1	6	3	2	1	2	6	4	2	3
	2023-10-09	2	5	1	5	5	2	1	3	3	1
12	2023-05-01	1	1	4	1	5	4	3	6	1	4
	2023-11-01	2	1	3	1	4	6	3	5	4	5
13	2023-05-24	1	6	6	3	4	3	2	4	4	5
	2023-11-24	2	6	1	3	5	5	1	3	2	6
14	2023-11-21	1	3	4	1	4	3	2	1	6	1
	2024-05-21	2	3	5	2	5	4	3	2	2	4
15	2023-06-11	1	4	3	1	1	4	2	6	5	2
	2023-12-11	2	2	2	1	1	5	4	5	4	6
16	2023-10-06	1	2	4	6	3	4	2	5	1	4
	2024-04-06	2	6	4	4	6	3	1	4	2	5
17	2023-08-01	1	2	1	5	3	1	2	5	6	3
	2024-02-01	2	5	5	1	4	3	2	4	6	1
18	2023-12-27	1	3	2	2	4	3	2	6	3	6
	2024-06-27	2	3	5	1	3	6	6	6	6	4
19	2023-12-29	1	4	2	5	4	6	4	1	2	1

Nr. Randomização	Data	Período	Questão								
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
20	2024-06-29	2	6	2	4	3	5	3	2	2	5
	2023-03-19	1	5	5	1	6	5	3	4	2	2
	2023-09-19	2	2	2	2	2	4	6	2	4	6
21	2023-03-08	1	3	4	5	2	3	1	1	4	5
	2023-09-08	2	1	6	5	1	2	6	2	6	1
22	2023-05-16	1	3	2	3	4	5	3	2	2	1
	2023-11-16	2	2	1	4	4	4	2	4	1	6
23	2023-02-06	1	2	4	4	3	6	4	3	4	5
	2023-08-06	2	4	2	2	4	1	3	6	5	5
24	2024-01-08	1	5	2	6	5	2	5	3	3	3
	2024-07-08	2	4	3	1	2	2	6	3	1	4
25	2024-01-19	1	2	6	4	1	4	3	3	3	3
	2024-07-19	2	6	2	3	1	2	4	2	3	6
26	2023-04-28	1	1	3	5	5	5	3	2	4	1
	2023-10-28	2	2	1	6	6	1	5	5	3	5
27	2023-09-09	1	4	4	2	1	6	2	4	5	5
	2024-03-09	2	2	3	2	2	3	5	2	4	5
28	2023-04-14	1	4	2	3	3	3	2	5	1	3
	2023-10-14	2	6	1	4	1	4	3	5	3	2
29	2024-01-21	1	6	4	3	1	6	5	3	4	1
	2024-07-21	2	1	6	5	5	6	6	1	3	4
30	2023-07-07	1	2	5	5	1	4	1	1	2	5
	2024-01-07	2	3	6	3	6	2	4	2	6	3
31	2023-12-08	1	6	4	1	1	4	6	2	2	6
	2024-06-08	2	6	5	1	5	3	6	2	2	4
32	2023-06-16	1	4	5	1	4	3	2	2	4	4
	2023-12-16	2	3	4	3	3	2	6	6	1	5
33	2023-11-06	1	5	2	2	2	4	1	6	4	4
	2024-05-06	2	6	2	1	4	5	4	6	4	5
34	2023-08-27	1	3	1	1	6	2	3	1	2	5
	2024-02-27	2	4	2	6	6	3	6	3	5	1
35	2023-02-02	1	1	5	6	1	6	2	6	1	2
	2023-08-02	2	2	4	2	4	2	6	5	3	1
36	2023-10-29	1	5	5	5	1	2	5	4	4	4
	2024-04-29	2	5	6	5	2	2	2	5	2	3
37	2023-03-01	1	2	4	6	3	3	3	1	1	2
	2023-09-01	2	3	1	3	2	4	2	3	4	4
38	2023-09-25	1	6	4	5	3	4	3	4	6	3
	2024-03-25	2	1	4	2	1	5	4	4	2	2
39	2023-03-26	1	2	4	2	1	1	3	3	1	3
	2023-09-26	2	2	3	4	3	3	6	3	2	3
40	2023-09-07	1	4	4	3	5	6	5	1	2	1
	2024-03-07	2	4	2	6	3	5	6	4	4	1
41	2023-08-29	1	6	5	2	1	2	5	5	2	1
	2024-02-29	2	2	6	5	5	6	4	3	2	5
42	2023-03-03	1	5	3	1	6	1	6	5	1	1
	2023-09-03	2	4	1	3	4	4	2	4	3	5
43	2023-11-01	1	2	6	3	6	3	6	1	4	6
	2024-05-01	2	5	6	6	6	3	2	2	6	3
44	2023-08-23	1	1	1	6	5	5	4	2	3	1

Nr. Randomização	Data	Período	Questão								
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
	2024-02-23	2	2	4	1	6	3	4	6	4	4
45	2023-10-12	1	3	3	1	6	2	4	2	6	3
	2024-04-12	2	3	4	2	3	2	6	2	5	3
46	2023-11-07	1	6	6	5	5	2	4	5	4	3
	2024-05-07	2	1	4	4	2	6	2	3	4	4
47	2023-03-13	1	6	6	6	6	3	2	3	2	2
	2023-09-13	2	5	4	5	2	3	5	1	3	4
48	2024-01-15	1	4	6	2	2	4	3	4	6	1
	2024-07-15	2	5	5	1	4	1	1	2	5	2
49	2023-06-07	1	6	1	5	4	6	2	1	4	3
	2023-12-07	2	2	2	2	1	6	6	4	5	2
50	2023-11-02	1	2	4	2	6	4	3	4	1	6
	2024-05-02	2	5	4	1	1	4	5	1	1	2
51	2023-10-05	1	6	5	6	2	1	6	5	5	4
	2024-04-05	2	6	4	2	4	2	6	6	1	3
52	2023-09-11	1	2	2	2	4	3	5	2	1	5
	2024-03-11	2	3	6	2	5	3	2	6	6	1
53	2024-01-22	1	4	2	6	2	1	5	1	4	5
	2024-07-22	2	4	5	6	4	5	1	3	5	4
54	2023-04-10	1	3	3	1	2	6	2	2	5	1
	2023-10-10	2	5	3	1	2	4	1	6	2	6
55	2023-12-20	1	6	4	4	2	5	6	1	4	6
	2024-06-20	2	4	4	2	3	6	5	3	4	6
56	2023-08-24	1	4	6	3	2	2	6	4	2	1
	2024-02-24	2	1	3	2	6	3	5	3	5	4
57	2023-10-21	1	3	2	1	5	5	3	4	2	2
	2024-04-21	2	2	3	5	1	4	2	3	1	1
58	2023-03-15	1	1	3	3	1	1	2	3	2	1
	2023-09-15	2	6	4	1	6	4	5	6	4	6
59	2023-04-23	1	2	5	2	6	5	6	1	4	5
	2023-10-23	2	3	4	3	2	5	3	6	4	1
60	2023-06-21	1	5	3	4	2	5	2	6	1	2
	2023-12-21	2	6	1	4	1	2	2	1	2	1

Nr. – Número

Programa: Tabela\_D.10.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 18:28

### D.11. Respostas ao MSQs por sujeito (Parte 2)

Nr. Randomização	Data	Período	Questão				
			Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
01	2023-06-09	1	1	2	3	6	2
	2023-12-09	2	1	2	4	5	5
02	2023-04-17	1	2	4	5	1	4
	2023-10-17	2	5	2	6	2	4
03	2023-12-11	1	2	3	5	5	4

Nr. Randomização	Data	Período	Questão				
			Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
	2024-06-11	2	6	4	5	5	2
04	2023-09-16	1	3	1	6	4	1
	2024-03-16	2	4	5	1	6	6
05	2023-12-28	1	3	6	3	1	4
	2024-06-28	2	3	5	5	6	1
06	2023-06-24	1	2	4	6	5	3
	2023-12-24	2	4	3	1	3	6
07	2023-06-18	1	2	2	1	3	4
	2023-12-18	2	3	4	3	3	3
08	2023-11-15	1	3	5	3	6	2
	2024-05-15	2	4	2	4	3	3
09	2023-05-11	1	4	4	1	2	5
	2023-11-11	2	6	6	1	1	6
10	2024-01-23	1	3	1	6	4	5
	2024-07-23	2	4	4	1	4	5
11	2023-04-09	1	4	2	3	3	6
	2023-10-09	2	4	5	2	6	3
12	2023-05-01	1	2	5	2	5	4
	2023-11-01	2	1	3	3	1	6
13	2023-05-24	1	3	6	5	6	1
	2023-11-24	2	5	5	2	3	6
14	2023-11-21	1	3	4	6	5	1
	2024-05-21	2	6	6	5	2	4
15	2023-06-11	1	4	6	1	6	2
	2023-12-11	2	3	6	3	1	3
16	2023-10-06	1	1	1	3	4	5
	2024-04-06	2	3	2	1	1	1
17	2023-08-01	1	3	4	4	6	3
	2024-02-01	2	1	2	2	4	2
18	2023-12-27	1	4	5	5	4	3
	2024-06-27	2	4	1	4	4	5
19	2023-12-29	1	2	1	1	1	4
	2024-06-29	2	4	3	2	6	3
20	2023-03-19	1	4	4	4	2	1
	2023-09-19	2	5	4	3	2	5
21	2023-03-08	1	1	2	1	4	6
	2023-09-08	2	6	5	1	5	6
22	2023-05-16	1	5	2	3	3	6
	2023-11-16	2	4	1	2	4	5
23	2023-02-06	1	6	3	6	4	4
	2023-08-06	2	2	3	3	2	6
24	2024-01-08	1	5	6	3	3	1
	2024-07-08	2	2	2	4	6	3
25	2024-01-19	1	5	6	6	2	5
	2024-07-19	2	5	3	1	5	2
26	2023-04-28	1	4	6	3	4	4
	2023-10-28	2	4	5	6	4	5
27	2023-09-09	1	4	4	1	2	2
	2024-03-09	2	3	4	2	3	4
28	2023-04-14	1	4	1	4	2	1

Nr. Randomização	Data	Período	Questão				
			Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
	2023-10-14	2	4	2	6	5	2
29	2024-01-21	1	2	2	5	2	3
	2024-07-21	2	1	1	3	2	2
30	2023-07-07	1	1	5	2	5	5
	2024-01-07	2	4	4	6	3	2
31	2023-12-08	1	3	4	1	4	3
	2024-06-08	2	5	1	2	5	5
32	2023-06-16	1	6	6	2	5	3
	2023-12-16	2	4	5	4	6	4
33	2023-11-06	1	6	3	5	2	4
	2024-05-06	2	2	1	4	4	5
34	2023-08-27	1	6	5	5	6	5
	2024-02-27	2	3	3	2	2	4
35	2023-02-02	1	5	1	5	4	2
	2023-08-02	2	1	5	2	4	3
36	2023-10-29	1	6	5	1	5	1
	2024-04-29	2	5	2	4	6	4
37	2023-03-01	1	6	3	4	4	3
	2023-09-01	2	6	5	3	5	4
38	2023-09-25	1	6	2	4	2	3
	2024-03-25	2	2	6	6	6	6
39	2023-03-26	1	1	5	5	1	5
	2023-09-26	2	4	1	1	3	5
40	2023-09-07	1	6	3	6	1	2
	2024-03-07	2	3	1	4	6	1
41	2023-08-29	1	1	5	1	5	6
	2024-02-29	2	5	5	5	1	3
42	2023-03-03	1	4	5	6	1	3
	2023-09-03	2	4	4	5	3	5
43	2023-11-01	1	3	3	4	5	2
	2024-05-01	2	3	1	4	1	1
44	2023-08-23	1	4	3	2	5	2
	2024-02-23	2	4	2	3	6	6
45	2023-10-12	1	3	4	5	4	1
	2024-04-12	2	3	1	5	6	5
46	2023-11-07	1	6	5	1	2	6
	2024-05-07	2	6	3	5	1	1
47	2023-03-13	1	6	2	3	5	5
	2023-09-13	2	4	4	2	1	1
48	2024-01-15	1	3	4	2	5	2
	2024-07-15	2	1	6	2	2	2
49	2023-06-07	1	5	1	3	3	2
	2023-12-07	2	4	4	5	1	4
50	2023-11-02	1	4	4	6	3	2
	2024-05-02	2	4	3	3	5	6
51	2023-10-05	1	4	2	5	1	3
	2024-04-05	2	6	6	5	6	4
52	2023-09-11	1	1	3	6	1	3
	2024-03-11	2	2	3	3	2	1
53	2024-01-22	1	4	2	3	5	3

Nr. Randomização	Data	Período	Questão				
			Q10	Q11	Q12	Q13	Q14
54	2024-07-22	2	4	1	2	1	4
	2023-04-10	1	1	3	2	5	1
55	2023-10-10	2	5	3	4	5	3
	2023-12-20	1	3	6	5	2	1
56	2024-06-20	2	1	5	5	6	2
	2023-08-24	1	3	1	1	6	5
57	2024-02-24	2	5	3	1	5	1
	2023-10-21	1	3	6	4	4	6
58	2024-04-21	2	6	4	4	5	3
	2023-03-15	1	4	4	4	5	1
59	2023-09-15	2	1	4	2	6	5
	2023-04-23	1	6	3	4	4	4
60	2023-10-23	2	3	3	6	2	1
	2023-06-21	1	4	4	1	1	4
	2023-12-21	2	1	5	3	6	2

Nr. – Número

Programa: Tabela\_D.11.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 18:28

## D.12. Respostas ao TSQM por sujeito

Nr. Randomização	Data	Questão								
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
01	2023-12-09	6	2	4	3	4	4	2	2	1
02	2023-10-17	3	4	5	5	6	3	6	3	5
03	2024-06-11	3	3	3	1	7	3	7	6	5
04	2024-03-16	1	6	6	1	2	4	6	5	1
05	2024-06-28	3	4	1	7	4	4	2	5	7
06	2023-12-24	2	3	7	7	3	1	7	2	2
07	2023-12-18	5	1	7	2	5	3	3	6	2
08	2024-05-15	3	2	3	1	7	6	5	6	5
09	2023-11-11	1	5	6	6	1	7	2	7	7
10	2024-07-23	7	3	6	5	5	5	1	3	7
11	2023-10-09	7	1	6	7	1	3	6	2	3
12	2023-11-01	5	4	1	6	3	5	7	6	4
13	2023-11-24	6	7	4	5	1	6	6	2	1
14	2024-05-21	1	4	5	2	1	2	3	7	7
15	2023-12-11	6	1	2	3	1	7	2	3	7
16	2024-04-06	3	7	2	7	4	4	2	7	4
17	2024-02-01	4	1	3	2	2	5	2	4	5
18	2024-06-27	2	7	4	1	6	6	2	1	2
19	2024-06-29	2	3	6	7	1	7	2	3	7
20	2023-09-19	3	2	2	3	1	3	2	7	1
21	2023-09-08	7	4	3	6	7	6	4	2	2
22	2023-11-16	4	7	7	1	3	4	7	4	1
23	2023-08-06	7	7	5	5	3	4	7	1	4
24	2024-07-08	5	7	7	6	1	3	7	2	7
25	2024-07-19	7	5	3	2	5	4	3	7	4

Nr. Randomização	Data	Questão								
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
26	2023-10-28	3	3	4	5	7	2	1	5	3
27	2024-03-09	3	4	4	2	1	6	3	5	1
28	2023-10-14	2	6	7	6	6	2	4	4	6
29	2024-07-21	5	7	7	2	6	3	5	6	3
30	2024-01-07	2	4	1	6	5	4	3	4	6
31	2024-06-08	1	3	2	7	6	1	7	1	5
32	2023-12-16	4	4	4	1	5	6	3	6	4
33	2024-05-06	4	7	6	4	7	2	2	7	6
34	2024-02-27	6	1	6	3	6	1	2	5	6
35	2023-08-02	2	2	2	1	2	7	7	5	2
36	2024-04-29	7	2	2	7	4	3	5	6	6
37	2023-09-01	6	5	7	3	6	5	1	1	4
38	2024-03-25	4	4	6	2	7	2	7	4	3
39	2023-09-26	5	2	7	4	2	7	6	7	2
40	2024-03-07	3	4	2	5	4	2	7	1	1
41	2024-02-29	1	2	1	6	2	3	2	2	4
42	2023-09-03	5	6	3	2	2	4	7	7	6
43	2024-05-01	2	3	1	6	2	6	1	7	5
44	2024-02-23	6	4	7	6	2	4	3	3	7
45	2024-04-12	2	7	1	3	5	7	2	3	1
46	2024-05-07	4	2	6	5	1	1	5	3	6
47	2023-09-13	6	4	5	4	6	3	7	2	3
48	2024-07-15	7	5	2	6	2	7	3	4	2
49	2023-12-07	5	4	5	6	6	7	3	5	7
50	2024-05-02	7	5	1	1	6	1	3	3	2
51	2024-04-05	2	2	5	5	1	6	5	1	4
52	2024-03-11	1	7	3	4	1	5	5	2	2
53	2024-07-22	3	7	7	7	2	7	6	2	7
54	2023-10-10	6	1	4	4	5	2	6	6	4
55	2024-06-20	6	5	6	1	2	5	7	1	3
56	2024-02-24	4	5	4	7	7	1	4	6	7
57	2024-04-21	6	4	5	3	3	7	4	4	3
58	2023-09-15	2	7	2	7	5	5	4	1	4
59	2023-10-23	7	4	3	3	1	5	2	4	5
60	2023-12-21	6	4	7	4	2	6	3	3	7

Nr. – Número

Programa: Tabela\_D.12.R

Data/Hora de Execução: 14MAI2024 18:29

## **E. Suporte aos Testes de Hipóteses**

### **E.1 Tabela Suporte ao Teste t de Student para Duas Amostras independentes, Para Avaliar Alteração da Frequência de Enxaquecas**

#### **E.1.1. Teste para Homogeneidade de Variâncias (Teste Levene)**

<b>Graus de Liberdade</b>	<b>Valor F</b>	<b>Valor p</b>
1	0.6662	0.4177

### **E.2 Tabela Suporte ao Teste t de Student para Duas Amostras independentes, Para Avaliar Alteração na Qualidade de Vida Segundo o MSQ.**

#### **E.2.1. Teste para Homogeneidade de Variâncias (Teste Levene)**

<b>Graus de Liberdade</b>	<b>Valor F</b>	<b>Valor p</b>
1	0.0186	0.8921

### **E.3 Tabelas Suporte ao Teste t de Student para Duas Amostras independentes, Para Avaliar a percepção positiva do resultado do tratamento, com base no TSQM.**

#### **E.3.2. Teste para Homogeneidade de Variâncias (Teste Levene)**

<b>Graus de Liberdade</b>	<b>Valor F</b>	<b>Valor p</b>
1	0.1951	0.6604