



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Natiara Grava Magolbo

Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos aleatorizados pilotos e de viabilidade em dermatologia: análise quanto à adequação metodológica ao CONSORT *Statement* para estudos pilotos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Co-orientador: Prof. Dr. Lehana Thabane

**Botucatu
2020**

Natiara Grava Magolbo

Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos aleatorizados pilotos e de viabilidade em dermatologia: análise quanto à adequação metodológica ao CONSORT *Statement* para estudos pilotos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Co-orientador: Prof. Dr. Lehana Thabane

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Magolbo, Natiara Grava.

Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos randomizados
pilotos em dermatologia : análise quanto à adequação
metodológica ao *CONSORT Statement* para estudos pilotos /
Natiara Grava Magolbo. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Coorientador: Lehana Thabane

Capes: 40101029

1. Dermatologia. 2. Estudos de viabilidade. 3. Ensaios
clínicos. 4. Projetos piloto. 5. Revisão.

Palavras-chave: Dermatologia; Estudos de viabilidade;
Projetos piloto.

Natiara Grava Magolbo

Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos aleatorizados pilotos e de viabilidade em dermatologia: análise quanto à adequação metodológica ao CONSORT *Statement* para estudos pilotos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Profa. Dra. Tiê Parma Yamoto

Universidade Cidade de São Paulo - UNICID

Profa. Dra. Jéssica Steffany Miranda

Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schimitt

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Dedicatória

A Deus, confiei e entreguei em Tuas mãos. Senhor, eis aqui a minha gratidão por guiar-me desde o início até a conclusão deste projeto essencial em minha formação médica. É imensa a minha alegria por mais uma realização pessoal e profissional.

Aos meus pais, Ana e Hermínio, grandes incentivadores dos meus sonhos, sabem o quanto almejei este mestrado, obrigada por não me deixarem esmorecer.

Ao meu irmão, Júlio, pelo conhecimento compartilhado e colaboração nesta jornada.

Agradecimentos

Agradecimento especial à Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abadde, sempre lembrarei do seu sorriso e carinho com que me recebeu desde a primeira reunião. Obrigada por ser uma fonte de inspiração como ser humano tão adorável, profissional tão competente, realmente é notório o quanto você ama o que faz.

Foi prazeroso aprender, compartilhar tantos assuntos, conhecimento sólido. Finalizo a Pós-graduação orgulhosa da minha evolução, graças a você.

Ao Prof. Dr. Lehana Thabane, mesmo a distância, participou intensamente desde a elaboração do projeto. Obrigada por ter me revelado de forma tão clara a importância do tema estudos pilotos. Sou grata a sua disposição, sabedoria e apesar do breve contato pessoalmente, pude notar que sua humildade e sabedoria é tão brilhante quanto a sua contribuição à ciência.

Ao Prof. Dr. Joelcio Abbade, agradeço por sua importante colaboração com as análises estatísticas e ensinamentos.

À aluna da graduação em Medicina, Dirce Bortolosso, que desenvolveu sua iniciação científica a partir deste projeto, com apoio da Fapesp. Obrigada por nos ajudar em muitas etapas, sua dedicação e esforço são louváveis, deseje-lhe um próspero futuro profissional.

À minha amiga sempre presente em todos os momentos, Ana Laura Mendes Almeida, gratidão pelo nosso vínculo.

Ao Prof. Dr. Hélio Miot, obrigada por seu empenho nas buscas dos artigos de mais difíceis acessos.

Ao programa de pós-graduação em pesquisa clínica, gratidão ao empenho, competência e carinho dedicados.

“Combati o bom combate, terminei a corrida, guardei a fé”

(Timóteo 4:7,8)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma prisma.....	31
Figura 2 - Fatores associados à adequação dos ECAs denominados como pilotos e de viabilidade aos cinco pontos-chaves para relato destes estudos.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos ECAs à adequação completa aos cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade comparados aos sem adequação completa	32
Tabela 2 - Frequência de cada item dos cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade	34
Tabela 3 - Desfechos relacionados aos processos de viabilidade dos 27 ECAs pilotos e de viabilidade.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - CONSORT checklist e versão em português.....	20
Quadro 2 - Quadro resumo dos objetivos e métodos.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	ensaio clínico aleatorizado
ECAs	ensaios clínicos aleatorizados
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
RCTs	randomized clinical trials

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Definição de ensaio clínico	14
1.2 Estágios e fases do desenvolvimento da pesquisa clínica para intervenção terapêutica	15
1.3 Estudo piloto e de viabilidade	16
1.4 Objetivos e relevância dos ECAs pilotos	18
1.5 CONSORT Statement para ECA e ECAs pilotos	18
1.6 Justificativa do estudo	24
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo primário	24
2.2 Objetivo secundário	25
3. MÉTODO	25
3.1 Tipo de estudo	25
3.2 Critérios de elegibilidade	25
3.3 Estratégia de busca	26
3.4 Seleção dos estudos	26
3.5 Extração dos dados	26
3.6 Características gerais dos ensaios incluídos	27
3.7 Variáveis relacionadas aos cinco pontos-chaves dos ECAs pilotos descritos no CONSORT Statement para estudos pilotos	28
3.8 Fatores associados à adequação dos ECAs denominados como pilotos e de viabilidade aos cinco pontos-chaves para relato destes estudos	29
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÃO	42
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
9. APÊNDICE A – LISTA DOS ECAs PILOTOS INCLUÍDOS	49
10. ANEXO 1 – DECLARAÇÃO DE DISPENSA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	69

MAGOLBO NG. **Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos aleatorizados pilotos e de viabilidade em dermatologia: análise quanto à adequação metodológica ao CONSORT *Statement* para estudos pilotos.** [Dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Botucatu; 2020.

RESUMO

Introdução: Estudos pilotos e de viabilidade são realizados em diversas áreas clínicas e têm importante papel no planejamento e desenvolvimento de ensaios clínicos aleatorizados (ECAs). Entretanto, na literatura existe grande número de ECAs declarados como pilotos e de viabilidade, mas não relatam claramente em seus objetivos e métodos quais itens são testados quanto aos processos e viabilidade e se são uma preparação para estudos maiores.

Objetivos: avaliar a adequação dos relatos de ECAs denominados como pilotos ou de viabilidade publicados na área de dermatologia, em relação aos cinco pontos-chaves necessários para relato destes estudos e determinar quais são os fatores associados com adequação completa aos cinco pontos-chaves. **Métodos:** pesquisa sistemática metodológica de ECAs pilotos e de viabilidade em dermatologia publicados no PubMed, no período de janeiro de 2012 a julho de 2018. Critérios de exclusão: protocolos, carta aos editores e estudos pilotos não aleatorizados. A extração de dados de cada artigo selecionado foi realizada por meio de uma planilha padronizada. Dois revisores extraíram os dados e qualquer desacordo foi resolvido através de consenso. Os estudos incluídos foram avaliados quanto sua adequação aos cinco pontos-chaves, os quais foram escolhidos pelos autores a partir do CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade, por considerarem que são itens fundamentais para um bom relato de ECA piloto e de viabilidade. Os cinco pontos-chaves são: i) se título ou resumo esclarece que se trata de um estudo piloto ou de viabilidade; ii) se os objetivos avaliam processos ou viabilidade; iii) se os desfechos descritos são relacionados aos processos ou viabilidade do estudo; iv) se houve critérios de sucesso para iniciar o estudo principal e v) se haverá progressão para o estudo principal. **Resultados:** identificaram-se 912 artigos com inclusão para análise de 206 ECAs. Entre os 206 estudos analisados, apenas 12 ECAs (5,8%) relataram os cinco pontos-

chaves. O item mais relatado foi o título ou resumo indicando que se tratava de um estudo piloto ou de viabilidade e o menos relatado foi relacionado aos critérios de sucesso para progredir para um estudo principal. Vinte e sete ECAs (13%) relataram objetivos e desfechos adequados para estudo piloto e de viabilidade, sendo os principais a taxa de adesão e retenção, aceitabilidade de novas intervenções, taxa de recrutamento e número de participantes elegíveis. Os ECAs com relato completo dos cinco pontos-chaves foram publicados mais em revistas que endossam o *CONSORT* (OR 9,9; IC95% 1,2-81,7) e com desenho multicêntrico (OR 5,4; IC95% 1,2-23,6). **Conclusão:** há escassez de ECAs pilotos e de viabilidade adequadamente relatados em dermatologia. Poucos estudos relataram objetivos e desfechos que avaliaram processos e viabilidade para a progressão para um estudo futuro maior e os critérios de sucesso para esta progressão.

Palavras chaves: projetos piloto, estudos de viabilidade, dermatologia

MAGOLBO, NG. **Systematic research of pilot randomized clinical trials and viability in dermatology: analysis of methodological adequacy to the CONSORT Statement for pilot studies.** [Thesis]. Botucatu: Medicine School at Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" UNESP; 2020.

ABSTRACT

Background: Pilot and feasibility studies are carried out in several clinical areas and have an important role in the planning and development of randomized clinical trials (RCTs). However, in the literature there are a large number of RCTs declared as pilots and viability, but not clearly related in their objectives and methods. What are the items tested with regard to processes and feasibility and if it is a preparation for larger studies. **Objectives:** to assess RCT's suitability reports referred to as tests or feasibility of publication in the field of dermatology, in relation to the values of key keys used for study reports and which are the factors associated with complete adequacy to the key points. **Methods:** systematic survey of dermatology pilot's RCT published in PubMed from January 2012 to July 2018. Exclusion criteria: protocols, letter to editorials and non-randomized pilot **studies**. Data extraction from each selected article was performed using a standardized spreadsheet. Two reviewers extracted the data and any disagreements were resolved by consensus. The included studies were assessed as to their suitability for the five key points, which were chosen by the authors from the *CONSORT Statement* for pilot and feasibility studies, as they consider that they are fundamental items for a good report of pilot and feasibility RCTs. The five key points are: i) title or abstract indicating that it is a pilot study; ii) objectives attesting to viability; iii) outcomes that assess viability; iv) success criteria for starting the main study and v) whether there will be progression to the main study. Pilot RCTs were considered "true" when they presented viability objectives and outcomes. **Results:** 912 articles were identified, including 206 RCTs for analysis. Among the 206 studies analyzed, only 12 RCTs (5.8%) reported the five key points. The most reported item was the title or summary indicating that it was a pilot or feasibility study and the least reported was related to the success criteria to progress to a main study. Twenty-seven ECAs (13%) reported adequate objectives and outcomes for a pilot and feasibility study, the main ones being

the adherence and retention rate, acceptability of new interventions, recruitment rate and number of eligible participants. RCTs with a complete report of the five key points were published more in magazines that endorse *CONSORT* (OR 9.9; 95% CI 1.2-81.7) and with a multicentric design (OR 5.4; 95% CI 1.2 -23.6).

Conclusion: there is a shortage of pilot and viability RCTs adequately reported in dermatology. Few studies have reported objectives and outcomes that assessed processes and feasibility for progression to a larger future study and the success criteria for this progression.

Key-words: pilot study, feasibility study, dermatology

1 INTRODUÇÃO

Estudos pilotos e de viabilidade são realizados em diversas áreas clínicas e têm importante papel no planejamento e desenvolvimento de ensaios clínicos aleatorizados (ECAs). Apesar de relevantes, estes estudos recebem pouca atenção em pesquisas científicas.

Os tópicos a seguir pretendem conceituar ensaios clínicos, as fases da pesquisa clínica, estudos pilotos e de viabilidade, bem com sua pertinência dentro do cenário da pesquisa clínica.

1.1 Definição de ensaio clínico

A pesquisa clínica, estudo clínico ou ensaio clínico são termos utilizados para denominar um processo de investigação científica que envolve seres humanos e tem a finalidade esclarecer sobre as doenças, seus tratamentos e prevenções.¹

Existem algumas diferenças importantes entre ECA “padrão” e os estudos pilotos e de viabilidade.

Ensaio clínico é pesquisa experimental ou *quasi*-experimental realizada em seres humanos com o objetivo de responder a perguntas específicas sobre intervenções como novas terapias, vacinas, procedimentos diagnósticos, intervenções cirúrgicas, medidas profiláticas, programas educacionais, dietas ou novas formas de usar tratamentos conhecidos. Seu objetivo é avaliar eficácia e segurança da proposta do estudo, de modo que pode ser randomizado ou não.¹

Ensaio clínico não aleatorizados são estudos *quasi*-experimentais e podem ser semelhantes aos estudos experimentais, no entanto, a intervenção e controle não são alocados aleatoriamente. A alocação em estudos *quasi*-experimentais é feita por meio de auto-seleção ou por meio da escolha dos pesquisadores. Também são exemplos de *quasi*-experimentais estudos que realizam pseudo-aleatorização, tais como alocação por dias da semana, por dias ímpares e pares, por alternância, por data de nascimento, cara e coroa, jogo de dado, etc. Estes métodos causam distribuição desigual dos grupos,

portanto apresentam menor validade interna, devido a maiores riscos de vieses.¹

O ECA é estudo experimental estruturado que utiliza método de aleatorização verdadeiro, com a finalidade de equilibrar entre os grupos as variáveis de confusão tanto as conhecidas, quanto as não conhecidas ou difíceis de medir. É o melhor desenho de estudo para avaliar eficácia ou efetividade de duas ou mais intervenções, sendo que pelo menos uma delas é um controle e a alocação das intervenções é realizada aleatoriamente. Requer um planejamento metodológico minucioso, tamanho amostral adequado, além de apropriada condução, respeitando as boas práticas clínicas.¹ Sendo assim, esta tarefa demanda tempo e disponibilidade de recursos humanos e financeiros.

1.2 Estágios e fases do desenvolvimento da pesquisa clínica para intervenções terapêuticas

Quando se trata de medicações, o objetivo principal é descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou efeitos adversos para averiguar eficácia e segurança de uma nova intervenção.²

Estes estudos clínicos farmacológicos podem ser classificados em quatro fases, sendo que cada uma delas possui formatos e objetivos diferentes:

- Fase I: visa entender aspectos relacionados à segurança e farmacocinética do medicamento, ou seja, as concentrações de um medicamento em uma ou mais regiões do organismo em relação à dose administrada, bem como dose tolerada com mínima toxicidade, preferencialmente em participantes saudáveis.³
- Fase II: busca avaliar a eficácia terapêutica do novo medicamento, agora em participantes doentes. O objetivo é estabelecer o perfil farmacodinâmico, isto é, os eventos consequentes à interação do medicamento com o local de ação, e a dose recomendada do novo tratamento, ou seja, a que alcance os melhores benefícios terapêuticos com o menor conjunto de reações adversas. O estudo pode ou não ser aleatorizado. Nesta fase sugere-se a realização dos estudos provas de conceito.⁴

O estudo prova de conceito é o primeiro ponto do processo de desenvolvimento de medicamentos em que o peso da evidência científica sugere que é provável que os principais atributos para o sucesso do projeto estão presentes e as principais causas de falha estão ausentes.⁵ É um ensaio clínico que avalia se uma medicação é biologicamente ativa ou não nos estudos clínicos fase II e nesta etapa testa-se a potencial eficácia (fase IIa) da ação da droga em seres humanos e dose recomendada (fase IIb) além do perfil de segurança.^{6,7} Geralmente o *endpoint* desse tipo de estudo é avaliar os desfechos substitutos, isto é, avaliar uma medida de efeito de um tratamento específico que pode se correlacionar com um desfecho clínico real.⁸

- Fase III: tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de uma nova intervenção, por meio de ECAs, geralmente de maneira comparativa com uma ou mais intervenções. A comparação pode ser com a intervenção referência ou em alguns casos com placebo.³ Para um estudo fase III bem conduzido, é fortemente recomendado o estudo piloto aleatorizado.⁴
- Fase IV: também conhecida como pesquisa pós-comercialização, é iniciada após a aprovação da agência reguladora para comercialização do produto. Nesta fase, os efeitos e reações adversas inesperadas do medicamento devem ser monitorados. Este processo de monitoramento, denominado farmacovigilância, é realizado pela empresa responsável pelo produto em conformidade com as respectivas normas sanitárias.³

1.3 Estudo piloto e de viabilidade

Estudos pilotos e de viabilidade são destinados a orientar o planejamento de uma investigação em larga escala.^{9,10,11}

Há distinções conceituais sutis entre eles: estudo piloto é uma investigação em pequena escala concebida para testar a exequibilidade de métodos e procedimentos de uma pesquisa e deve esclarecer se irá progredir ou não para um estudo maior futuro, bem como pontuar seu planejamento adequado em larga escala, o que não é obrigatório no estudo de viabilidade.^{12,13}

Essa definição de estudo piloto e de viabilidade são similares em alguns aspectos à definição proposta pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido.¹⁴ A definição deste Instituto para estudos pilotos é a seguinte: “são uma versão menor do estudo principal usado para testar se os componentes do estudo principal podem funcionar juntos. Ele se concentra nos processos do estudo principal, por exemplo, para garantir que as avaliações de recrutamento, randomização, tratamento e acompanhamento sejam executadas sem problemas”. Já a definição para estudos de viabilidade é: “são pesquisas realizadas antes de um estudo principal para responder à pergunta: este estudo pode ser realizado? Eles são usados para estimar parâmetros importantes que são necessários para projetar o estudo principal”.¹⁴ Portanto, os estudos piloto e de viabilidade têm um importante papel no desenvolvimento de ECAs.

Dois tipos de estudos pilotos podem ser distinguidos, estudo piloto externo e interno. O estudo piloto externo é a pesquisa realizada independente do estudo principal, como uma etapa prévia ao estudo maior. Os resultados dos desfechos não são incluídos como parte do conjunto de resultados do estudo principal. Já o estudo piloto interno é parte do desenho do estudo principal, pois avalia dados intrínsecos, como por exemplo o tamanho amostral e os dados dos resultados gerados podem contribuir para as análises finais juntamente com o estudo principal.⁹ Oferece vantagens, pois evita desperdícios de recursos e recrutamento de participantes para um teste, caso não obtenha sucesso.

Vale a pena ressaltar que estudos prova de conceito não se encaixam na definição de estudo piloto, pois seu principal objetivo é avaliar se um tratamento é biologicamente ativo ou inativo para determinada condição clínica. Portanto estudos prova de conceito são realizados na fase II e se o tratamento for biologicamente ativo será usado em um futuro estudo fase III.^{15,16}

Entretanto, existe grande número de estudos na literatura declarados como pilotos, mas não relatam claramente em seus objetivos e métodos, quais itens são testados quanto à avaliação do processo do estudo ou viabilidade e se realmente são realizados como preparação de um estudo futuro e maior.¹⁷

1.4 Objetivos e relevância dos ECAs pilotos

O objetivo do ECA piloto não é avaliar a eficácia ou efetividade de uma determinada intervenção, e sim avaliar algumas questões relacionadas ao processo ou aspectos do futuro estudo principal, como, por exemplo:^{18,19}

- i. Avaliar viabilidade do processo: taxas de recrutamento, retenção dos participantes, métodos e características da randomização, validade das ferramentas para avaliar os desfechos e mesmo incertezas sobre a implementação de uma nova intervenção (por exemplo taxa de adesão);
- ii. Avaliar recursos financeiros e tempo para o estudo: por exemplo determinar o tempo e recursos que serão necessários para que o estudo seja conduzido;
- iii. Gestão de pessoas e de dados: avaliação de possíveis problemas como falhas humanas e no manejo da pesquisa.

O *British Medical Research*²⁰ recomenda o uso de estudos pilotos ou de viabilidade antes do início de um ECA Fase III, em que se comparam duas ou mais drogas ou intervenções para avaliar a sua eficácia e segurança.

1.5 CONSORT *Statement* para ECAs pilotos e de viabilidade

A realização de ECAs pilotos ou de viabilidade antes do ECA principal é altamente recomendado para aumentar a probabilidade de sucesso do estudo futuro, economizando assim tempo e recursos financeiros.²¹

Entretanto, foi demonstrado que existem sérias inadequações na forma como os estudos piloto e de viabilidade são relatados. Os motivos para isso incluem a falta de políticas explícitas de publicação para estudos piloto e de viabilidade em muitos periódicos, definições pouco claras do que constitui um ECA piloto ou de viabilidade e falta de clareza nos objetivos e no foco metodológico. Tudo isso, levou a necessidade de novas diretrizes para a elaboração de relatórios de ECA piloto e de viabilidade.

Em 2010, foram publicadas as recomendações *CONSORT Statement 2010 (Consolidated Standard of Reporting Trials)* para melhorar a qualidade e transparência nos relatos dos ECAs²². As recomendações foram desenvolvidas por uma iniciativa internacional colaborativa entre

metodologistas de ensaios clínicos e editores de periódicos. O objetivo deste documento foi padronizar a forma de descrição dos ECAs com a finalidade de permitir que os leitores compreendessem o desenho, a condução, a análise e a interpretação do estudo e avaliassem a validade de seus resultados. Portanto, a aderência as recomendações CONSORT 2010²² favorece a melhorias no relato de ECAs, conseqüentemente melhora a qualidade da pesquisa e contribuiu para a tomada de decisões em saúde.

Em 2011, ocorreu um workshop intitulado por “Estudos pilotos e de viabilidade: como obter informações pré-ensaio clínico e publicá-las” na reunião anual da *Society for Academic Primary Care*, em Bristol no Reino Unido²³. Após essa reunião, concluiu-se que seria útil desenvolver uma diretriz para relato dos ECA pilotos e de viabilidade, como modelo para pesquisadores, revisores e editores usarem para preparação ou para revisar artigos para publicação; esta diretriz poderia também fornecer orientação aos financiadores para analisar propostas de subsídios ou financiamento de estudos pilotos e de viabilidade. Assim os participantes desse workshop envolveram-se com outros colaboradores da área e desenvolveram a extensão do CONSORT *Statement* para ECAs pilotos e de viabilidade²⁴, a qual foi publicada em 2016. Esta recomendação, apresenta um checklist com 26 itens para descrição de ECAs pilotos e de viabilidade completos (Quadro 1) e também dos resumos. Assim, os pesquisadores possuem um instrumento facilitador para reportar de forma clara, concisa e confiável os objetivos e desfecho desse tipo de estudo.

Quadro 1 - CONSORT checklist²⁴ e versão em português

Section/Topic Seção/Tópico	Item N°	Checklist item	Item do Checklist (versão para o português dos autores)
Title and abstract – Título e Resumo			
	1a	Identification as a pilot or feasibility randomised trial in the title	Identificação como estudo piloto ou ensaio clínico de viabilidade no título
	1b	Structured summary of pilot trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT abstract extension for pilot trials)	Resumo estruturado do desenho do ECA piloto, métodos, resultados e conclusões (para instruções específicas consultar a extensão do CONSORT para resumo do ECA piloto)
Introduction – Introdução			
Background and objectives (Introdução e objetivos)	2a	Scientific background and explanation of rationale for future definitive trial, and reasons for randomised pilot trial	Histórico científico e explicação da justificativa para o futuro estudo definitivo e razões para o estudo randomizado piloto
	2b	Specific objectives or research questions for pilot trial	Objetivos específicos ou questões da pesquisa para ECA piloto
Methods – Método			
Trial design (Desenho do estudo)	3a	Description of pilot trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Descrição do desenho do ECA piloto (como paralelo, fatorial) incluindo a taxa de alocação
	3b	Important changes to methods after pilot trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Mudanças importantes no método após início do ECA piloto (como os critérios de elegibilidade) e suas razões
Participants (Participantes)	4a	Eligibility criteria for participants	Critérios de elegibilidade para os participantes
	4b	Settings and locations where the data were collected	Contexto e locais onde os dados foram coletados
	4c	How participants were identified and consented	Como os participantes foram identificados e deram o consentimento
Interventions (Intervenções)	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Detalhes suficientes das intervenções para cada grupo para permitir replicação, incluindo dados de quando e como administradas
Outcomes	6a	Completely defined prespecified assessments or	Avaliações ou medidas pré-especificadas

<i>(Desfechos)</i>		measurements to address each pilot trial objective specified in 2b, including how and when they were assessed	completamente definidas para abordar cada objetivo do estudo piloto especificado em 2b, incluindo quando e como foram avaliados
	6b	Any changes to pilot trial assessments or measurements after the pilot trial commenced, with reasons	Quaisquer mudanças nas avaliações ou aferições após início do estudo piloto, com suas justificativas
	6c	If applicable, prespecified criteria used to judge whether, or how, to proceed with future definitive trial	Se aplicável, critérios pré-especificados para julgar se irá ou não progredir para ECA definitivo no futuro
Sample size <i>(Tamanho amostral)</i>	7a	Rationale for numbers in the pilot trial	Justificativa para os números no estudo piloto
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Quando aplicável, explicações das análises intermediárias e diretrizes de parada
Randomisation: <i>(Randomização)</i>			
Sequence Generation <i>(Sequencia de geração)</i>	8a	Method used to generate the random allocation sequence	Método usado para gerar a sequência de alocação aleatória
	8b	Type of randomisation(s); details of any restriction (such as blocking and block size)	Tipo de randomização: detalhes de restrições (como bloqueio e tamanho do bloco)
Allocation concealment mechanism <i>(Mecanismo de alocação)</i>	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Mecanismos usados para implementar a sequência de alocação aleatória (como sequência de frascos numerados), descrevendo quaisquer etapas tomadas para ocultar a sequência até que as intervenções fossem atribuídas
Implementation <i>(Implementação)</i>	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Quem gerou a sequência de alocação aleatória, quem inscreveu participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes
Blinding <i>(Cegamento)</i>	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Se feito, quem foi cegado após atribuição das intervenções (por exemplo, participantes, prestadores de cuidados e aqueles que avaliam desfechos) e como
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Se relevante, descrição da similaridade de intervenções
Statistical methods <i>(Métodos estatísticos)</i>	12	Methods used to address each pilot trial objective whether qualitative or quantitative	Métodos utilizados para abordar cada objetivo do estudo piloto, qualitativo ou quantitativo

Results - Resultados			
Participant flow (a diagram is strongly recommended) (Fluxo de participantes)	13a	For each group, the numbers of participants who were approached and/or assessed for eligibility, randomly assigned, received intended treatment, and were assessed for each objective	Para cada grupo, o número de participantes que foram abordados e/ou avaliados para elegibilidade, distribuídos aleatoriamente, receberam o tratamento pretendido e foram avaliados para cada objetivo
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, juntos com as razões
Recruitment (Recrutamento)	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	Dados definindo os períodos de recrutamento e seguimento
	14b	Why the pilot trial ended or was stopped	Por que o estudo piloto terminou ou foi interrompido
Baseline data (Base de dados)	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Uma tabela mostrando características demográficas e clínicas basais de cada grupo
Numbers analysed (Números analisados)	16	For each objective, number of participants (denominator) included in each analysis. If relevant, these numbers should be by randomised group	Para cada objetivo, número de participantes (denominador) incluído em cada análise. Se relevante, estes números devem ser por grupo randomizado
Outcomes and estimation (Desfechos e estimativas)	17	For each objective, results including expressions of uncertainty (such as 95% confidence interval) for any estimates. If relevant, these results should be by randomised group	Para cada objetivo, resultados incluindo expressões de incerteza (com 95% de intervalo de confiança) para cada estimativa. Se relevante, estes resultados devem ser por grupo randomizado
Ancillary analyses (Análise Complementar)	18	Results of any other analyses performed that could be used to inform the future definitive trial	Resultados de qualquer outra análise realizada que poderia ser usada para informar um futuro ECA definitivo
Harms (Danos)	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	Todos os danos importantes ou efeitos não intencionais para cada grupo (para orientação específica consultar o CONSORT para danos)
	19a	If relevant, other important unintended consequences	Se relevante, outras consequências não intencionais importantes
Discussion – Discussão			
Limitations (Limitações)	20	Pilot trial limitations, addressing sources of potential bias and remaining uncertainty about feasibility	Limitações do estudo piloto, abordando potenciais fontes de viés e permanecendo a incerteza sobre viabilidade

Generalisability (<i>Generalização</i>)	21	Generalisability (applicability) of pilot trial methods and findings to future definitive trial and other studies	Generalização (aplicabilidade) dos métodos do estudo piloto e resultados para futuros estudos definitivos e outros estudos
Interpretation (<i>Interpretação</i>)	22	Interpretation consistent with pilot trial objectives and findings, balancing potential benefits and harms, and considering other relevant evidence	Interpretação consistente com os objetivos e conclusões do estudo piloto, equilibrando possíveis benefícios e danos, e considerando outras evidências relevantes
	22a	Implications for progression from pilot to future definitive trial, including any proposed amendments	Implicações para progressão do estudo piloto para um futuro ECA definitivo, incluindo quaisquer alterações propostas
Other information – Outras Informações			
Registration (<i>Registro</i>)	23	Registration number for pilot trial and name of trial registry	Número do registro do ECA piloto e nome do registro
Protocol (<i>Protocolo de estudo</i>)	24	Where the pilot trial protocol can be accessed, if available	Onde acessar o protocolo do estudo piloto, se disponível
Funding (<i>Financiamento</i>)	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Fontes de financiamento e outros apoios (como fornecimentos de medicações), papel dos financiadores
	26	Ethical approval or approval by research review committee, confirmed with reference number	Aprovação ética ou pelo comitê de revisão de pesquisa, confirmado com número de referência

Fonte: CONSORT *Statement*²⁶ e tradução para o português por autoria própria

1.6 Justificativa do estudo

Atualmente, os estudos pilotos ou de viabilidade são largamente utilizados em diversas áreas clínicas, incluindo a dermatologia.²⁵ Apesar da notável importância, sabe-se que muitos dos estudos pilotos publicados não são bem relatados nas publicações atuais. Bem como pouca atenção é dada para esses estudos no meio acadêmico, além do número limitado de textos e poucos livros que discutam o tema com os devidos detalhes.²⁶

Embora muitos ECAs pilotos sejam publicados na área de dermatologia, não existe até o momento uma avaliação criteriosa a respeito da qualidade destes relatos, para que possamos conhecer o real papel destes estudos na construção de futuros estudos que abordam as intervenções para as doenças dermatológicas.

Novas tecnologias e terapêuticas surgem como alternativas para várias doenças dermatológicas, as quais oneram os recursos públicos, pois muitos tratamentos para casos graves são de alto-custo. Avaliar a qualidade do relato dos ECA pilotos e de viabilidade em dermatologia é fundamental para entender se esta importante etapa de estudo é utilizada de maneira adequada pelos pesquisadores, e se estão de fato contribuindo com o planejamento de futuros ECAs para avaliar a eficácia e segurança das intervenções dermatológicas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

O objetivo primário foi avaliar a adequação dos relatos de ECA denominados como pilotos ou de viabilidade publicados na área de dermatologia, em relação aos cinco pontos-chaves necessários para relato destes estudos, que são: i) título ou resumo indicando que é estudo piloto ou de viabilidade; ii) objetivos que avaliam processos e viabilidade; iii) desfechos que avaliam os processos e viabilidade; iv) critérios de sucesso para iniciar o estudo principal e v) se haverá progressão para o estudo principal.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários foram: i) comparar as características gerais dos ECA com adequação completa aos cinco pontos-chaves em relação aos demais; ii) verificar a frequência de cada item relatado dos cinco pontos-chaves; iii) descrever os desfechos relacionados a processos ou viabilidade; iv) determinar quais são os fatores associados com a publicação de ECAs pilotos e de viabilidade com adequação completa aos cinco pontos-chaves.

3. MÉTODO

3.1 Tipo do estudo

Trata-se de uma pesquisa sistemática metodológica que avaliará os ECAs pilotos e de viabilidade na área de dermatologia publicados no *National Institutes of Health*, PubMed no período de janeiro de 2012 a julho de 2018.

Esta base de dados e período de tempo foram escolhidos baseados principalmente em considerações de viabilidade. Esse período também faz parte da época na qual houve a publicação do CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade²⁴ que foi publicada em 2016, permitindo uma análise pré e pós publicação desta recomendação.

3.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão:

- ✓ ECAs denominados como pilotos e de viabilidade em seres humanos, publicados em inglês;
- ✓ Área de dermatologia;
- ✓ Termo piloto/estudo de viabilidade no título, resumo ou no texto completo;

Critérios de Exclusão:

- ✓ Protocolos de estudo;
- ✓ Cartas aos editores;

- ✓ Ensaios clínicos não randomizados.

3.3 Estratégia de busca

Estratégia de Busca Utilizada:

(((((((((("2012/01/01"[Date - Publication]: "2018/07/31"[Date - Publication])) AND english[Language]) AND ((trial) OR clinical trial)) AND (((dermatology) OR skin disease) OR skin manifestation)) AND (((((pilot study) OR pilot project) OR pilot) OR feasibility) OR feasibility study)))) NOT breast cancer)).

Observa-se que os termos “*NOT breast cancer*” estão descritos na estratégia de busca, pois muitos artigos sobre câncer de mama foram selecionados inicialmente sem os termos, mas após inclusão destes termos, os artigos indesejados foram excluídos.

Com esta estratégia identificaram-se 912 estudos, os quais foram avaliados no processo de seleção.

3.4 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes que decidiram a elegibilidade dos estudos após a leitura inicial do título e resumo e, se necessário, do texto completo. Os revisores resolveram qualquer discrepância por consenso e, quando não alcançada, foi avaliada por um terceiro revisor independente.

3.5 Extração dos dados

A extração de dados de cada artigo ocorreu por meio de uma planilha padronizada do Microsoft Excel[®]. Dois revisores extraíram os dados e qualquer desacordo foi resolvido através de consenso. Quando o consenso não pode ser obtido, um terceiro autor foi contatado.

Efetuuou-se uma pré-extração de dados em dez ensaios selecionados aleatoriamente antes de progredir para a extração completa, assim todos os

revisores coletaram os dados de forma consistente de modo a assegurar que formulário de extração de dados seja livre de erros.

3.6 Características gerais dos ensaios incluídos

Foram extraídos os seguintes dados:

Autor, ano de publicação (≤ 2016 e > 2016), número total de participantes randomizados (tamanho amostral médio e estratificado como < 100 e ≥ 100 participantes), se foi patrocinado pela indústria ou governo, fator de impacto (FI) da revista (FI mediana e estratificado), se a revista requer utilização do CONSORT *Statement*²², tempo de duração do estudo (em dias), centro único ou multicêntrico, continente/continentes em que o estudo foi realizado, áreas da dermatologia pesquisadas como a dermatologia clínica e preventiva, cirúrgica, cosmética e oncológica.²⁷

3.7 Variáveis relacionadas aos cinco pontos-chaves para relato dos ECAs pilotos e de viabilidade

Os cinco pontos-chaves descritos a seguir foram escolhidos pelos autores a partir do CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade²⁴, por considerarem que são itens fundamentais para um bom relato de ECA piloto e de viabilidade. É importante destacar que um dos autores deste estudo (Thabane, L) também é um dos autores do CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade.

Foram extraídos os seguintes dados:

3.7.1 Se título ou resumo esclarece que se trata de um estudo piloto ou de viabilidade.¹³

3.7.2 Se objetivos avaliam processos ou viabilidade como, por exemplo, questões sobre recrutamento, randomização, retenção, procedimentos de avaliação, validade das ferramentas, novos métodos e implementação de intervenção.¹³

3.7.3 Se os desfechos descritos são relacionados aos processos ou viabilidade do estudo, tais como taxa de recrutamento em um período determinado, número de pacientes randomizados, disposição dos pesquisadores para recrutamento, taxa de

adesão ou retenção, taxas de follow-up, disposição dos participantes para serem randomizados, adequação das medidas dos desfechos, experiência dos pacientes, aceitabilidade de uma nova intervenção, taxas de respostas dos questionários, taxas de complicações, etc. Também podem ser desfechos de viabilidade limitações e utilidade de uma base de dados particular, tempo necessário para coletar e analisar os dados.¹³

Os desfechos relacionados aos processos e viabilidade relatados, bem como sua frequência foram descritos.

3.7.4 Se houve critérios de sucesso para iniciar o estudo principal. Os critérios devem se basear nos objetivos primários do processo e de viabilidade.¹³

3.7.5 Se os autores informam se haverá progressão para o estudo principal. Será avaliado nos resultados ou discussão de cada estudo se há alguma sentença indicando que o estudo passará para um estudo principal.¹³

3.8 Fatores associados à adequação dos ECAs denominados como pilotos e de viabilidade aos cinco pontos-chaves para relato destes estudos

Os possíveis fatores foram analisados para determinar se há associação com adequação dos ensaios clínicos pilotos ou de viabilidade aos cinco pontos-chaves: ano de publicação ($\leq 2016 > 2016$), FI da revista no ano da publicação do artigo segundo a *Scimago Journal & Country Rank* (<https://scimagojr.com>) e classificada de acordo com estudo anterior²⁸, em menor e maior que mediana do FI dos periódicos incluídos no estudo, endosso da revista ao CONSORT *Statement*²² para ensaios clínicos ou estudos pilotos, data da publicação, financiamento do estudo (indústria, governo ou sem financiamento) e desenho multicêntrico. O ano de publicação foi dividido entre antes de 2016 e após 2016 para comparar antes e depois da publicação CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade²⁴. As outras variáveis foram escolhidas baseadas no estudo prévio que avaliou os fatores associados com melhor aderência aos *guidelines* para relato de estudos na área de saúde.¹³

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva de dados categóricos foi apresentada como números, com respectivas porcentagens e intervalos de confiança de 95% (IC95%). Variáveis quantitativas foram representadas pelas suas medianas e quartis (p25-p75). Para as comparações das variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes do qui-quadrado, com correção de Pearson quando necessário, e para a comparação da mediana foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

O método de regressão logística foi utilizado para determinar os fatores associados com a publicação de ECAs pilotos e de viabilidade com adequação aos completa aos cinco pontos. Foram utilizadas as seguintes variáveis para ajuste: 1) se o periódico endossa ou não a declaração CONSORT, 2) fator de impacto da revista ($<$ e \geq que a mediana do FI das revistas incluídas), 3) status de financiamento [Financiamento pela indústria farmacêutica versus outras fontes de financiamento], 4) ano de publicação (≤ 2016 e > 2016) e estudos multicêntricos. Considerou-se o nível de significância de 5%.

Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Quadro 2 - Quadro resumo dos objetivos e métodos

Objetivo	Avaliar a adequação do relato dos ECAs denominados como pilotos ou de viabilidade publicados na área de dermatologia.
Pontos-chaves	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se o título ou resumo do estudo esclarece que se trata de estudo piloto ou de viabilidade; 2. Se os objetivos do estudo avaliam processos e viabilidade; 3. Se os desfechos descritos no estudo são relacionados a processos e viabilidade; 4. Se no estudo houve critérios de sucesso para progredir para um estudo principal; 5. Se os autores informam se haverá progressão ou não para o estudo principal.
Métodos de Análise	<p>Descrição categórica como números e escore chave como mediana.</p> <p>O método de regressão logística para determinar os fatores de adequação.</p> <p>Dados finais analisados com o programa SPSS.</p>
Hipóteses	Nossa hipótese é que grande parte dos ensaios pilotos na área de dermatologia não se adequam aos principais pontos para o ideal relato de tais estudos.

Fonte: autoria própria

5. RESULTADOS

Após a estratégia de busca identificaram-se 912 artigos. Excluídos 623 artigos por serem cartas aos editores, protocolos e ensaio clínicos não aleatorizados. Após reunião consensual entre os revisores, foram retidos para análise do texto completo 283 estudos, excluídos 83 artigos por diversas razões justificadas nos critérios de exclusão. Portanto foram incluídos 206 estudos que atenderam os critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

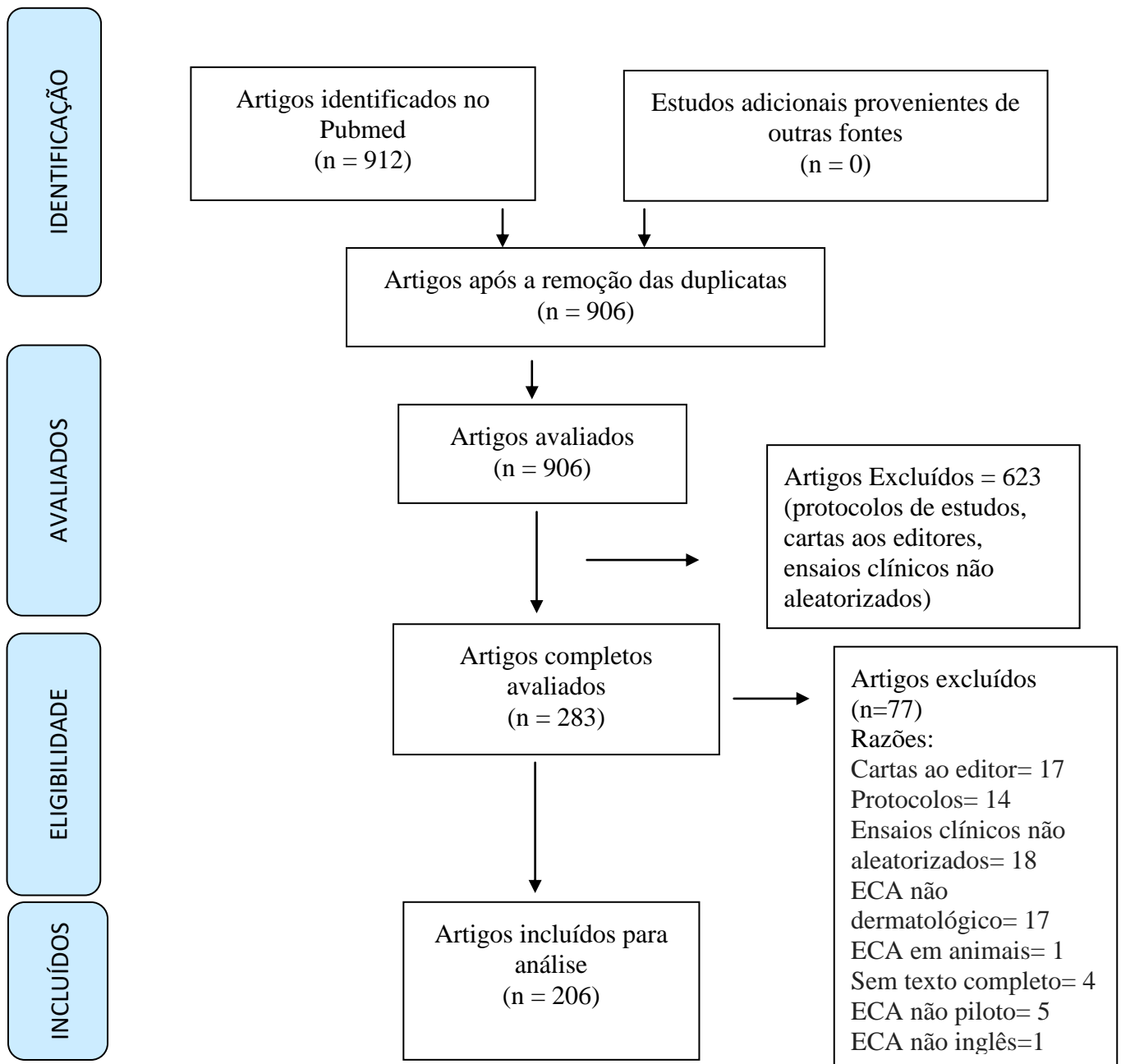


Figura 1 - Fluxograma Prisma

Fonte: PRISMA – Statement/Cochrane Library

Entre os 206 estudos analisados, apenas 12 ECAs²⁹⁻⁴⁰ (5,8%) relataram os cinco pontos-chaves. Na tabela 1 estão as características gerais de todos os ECAs incluídos comparando os com adequação completa aos pontos-chaves em relação aos demais. Houve significância estatística para os ECAs com adequação completa aos cinco pontos-chaves dos estudos publicados em revista que endossam o CONSORT, na Oceania, multicêntrico, com mais de 100 participantes e com financiamento público ou governamental.

A mediana do FI dos jornais que foram publicados os ECA incluídos nesta revisão foi de 2,08 (p25% 1,54 e p75% 3,08). A mediana do tamanho amostral foi de 38,2 participantes (p25% 16,0 e p75% 46,2) e a mediana da duração dos estudos foi de 129,7 dias (p25% 28,0 e p75% 140,0).

Tabela 1 - Características gerais dos ECAs com adequação completa aos cinco pontos chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade comparados aos sem adequação completa

Variável	Adequação completa aos cinco pontos-chaves				Total	
	Sim N= 12 (%)		Não N= 194 (%)		N= 206 (%)	
Ano de publicação						
2012 a 2015	07	(58,3)	141	(72,7)	148	(71,8)
2016 a 2018	05	(41,9)	53	(27,3)	58	(28,2)
Fator de impacto do jornal						
≤2	03	(25,0)	93	(47,9)	96	(46,6)
> 2	09	(75,0)	101	(52,1)	110	(53,4)
Revista endossa o CONSORT[#]	11	(91,7)	87	(44,8)	98	(47,6)
Continente						
África	0	(0,0)	10	(5,2)	10	(4,9)
América do Norte	3	(25,0)	61	(31,6)	64	(31,2)
América do Sul	0	(0,0)	6	(3,1)	6	(2,9)
Ásia	0	(0,0)	42	(21,8)	42	(20,5)
Europa	4	(33,3)	61	(31,6)	65	(31,7)
Oceania [#]	4	(33,3)	12	(6,2)	16	(7,8)
Intercontinental [#]	1	(8,3)	1	(0,5)	2	(1,0)
Financiamento do estudo						
Indústria	0	(0)	49	(25,3)	49	(23,8)
Público / Governamental [#]	7	(58,3)	44	(22,7)	51	(24,8)
Indústria e público	2	(16,7)	9	(4,6)	11	(5,3)
Sem financiamento	2	(16,7)	75	(38,7)	77	(37,4)
Outros	1	(8,3)	17	(8,8)	18	(8,7)

(Continuação)

Tabela 1 - Características gerais dos ECAs com adequação completa aos cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade comparados aos sem adequação completa

Variável	Adequação completa aos cinco pontos-chaves				Total	
	Sim N= 12 (%)		Não N= 194 (%)		N= 206 (%)	
Estudo multicêntrico[#]	4	(33,3)	17	(8,9)	21	(10,3)
Tamanho amostral[#]						
< 100 participantes	9	(75,0)	182	(93,8)	191	(92,7)
≥ 100 participantes	3	(25,0)	12	(6,2)	15	(7,3)
Duração do estudo (em dias)*						
< 30	3	(25,0)	50	(25,8)	53	(25,7)
30 a 360	9	(75,0)	127	(61,7)	136	(66,0)
> 360	0	(0,0)	17	(8,8)	17	(8,3)
Área da dermatologia						
Cirurgia	0	(0,0)	5	(2,6)	5	(2,4)
Clínica	10	(83,3)	143	(73,7)	153	(74,3)
Cosmiatria	1	(8,3)	35	(18,0)	36	(17,5)
Oncologia	0	(0,0)	7	(3,6)	7	(3,4)
Preventiva	1	(8,3)	4	(2,1)	5	(2,4)

[#] $p < 0,05$

*quatro estudos duraram horas e foram considerados com duração de um dia

Fonte: autoria própria

A frequência da adequação dos ECAs em relação a cada item dos cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade estão descritos na Tabela 2. O item mais relatado foi o título ou resumo indicando que se tratava de um estudo piloto e o menos relatado foi o item relacionado aos critérios de sucesso para progredir para um estudo principal.

Vinte e sete ECAs²⁹⁻⁵⁶ (13,1%, IC95% 9,1 – 18,4%) relataram objetivos e desfechos adequados para estudo piloto, embora apenas 12 deles²⁹⁻⁴⁰ relataram todos os cinco pontos-chaves. A maior parte destes estudos com adequação do

relato para ECA pilotos ou de viabilidade foram nas áreas de dermatite atópica, eczemas (22,2%) e úlceras crônicas (22,2%).

Tabela 2 - Frequência de cada item dos cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade

Pontos-chaves para relato de ECA piloto e de viabilidade	Total N= 206 (%; IC 95%)	
1- Título ou resumo indicando que é estudo piloto	188	(91,3; 86,6 - 94,4)
2- Objetivos que avaliam processo ou viabilidade	28	(13,6; 9,5 - 18,9)
3- Desfechos que avaliam processo ou viabilidade	27	(13,1; 9,2 - 18,4)
4- Critérios de sucesso para iniciar estudo principal	20	(9,7; 6,4 - 14,5)
5- Progressão para estudo principal	37	(18,0; 13,3 - 23,8)

Fonte: autoria própria

Na tabela 3 estão os desfechos relacionados a processos e à viabilidade que foram relatados nos 27 ECAs²⁹⁻⁵⁶. Os principais desfechos foram adesão às intervenções e retenção (74,1%), aceitabilidade de novas intervenções (63%) e taxa de recrutamento em um determinado período (59,3%).

Tabela 3 - Desfechos relacionados aos processos e à viabilidade dos 27 ECAs

Desfechos relacionados aos processos e à viabilidade	Frequência N=27	Porcentagem (IC95%)
Taxa de adesão/retenção	20	74,1% (55,3 – 86,8)
Aceitabilidade de novas intervenções	17	63,0% (44,2 – 78,5)
Taxa de recrutamento em determinado período	16	59,3% (40,7 – 75,5)
Avaliação das experiências dos participantes ou experiência do paciente	14	51,9% (34,0 – 69,2)
Número de participantes elegíveis	13	48,1% (30,7 – 66,0)
Taxa de acompanhamento	12	44,4% (27,6 – 62,3)
Adequação aos procedimentos do estudo ou adequação das medidas	9	33,3% (18,6 – 52,2)
Disponibilidade do pesquisador para o recrutamento	8	29,6% (15,8 – 48,5)
Taxas de complicações	8	29,6% (15,8 – 48,5)
Limitações e taxas de dados particulares	7	25,9% (13,2 – 44,7)
Disposição dos participantes para randomização	6	22,2% (10,6 – 40,8)
Tempo para analisar e coletar dados	6	22,2% (10,6 – 40,8)
Taxa de resposta aos questionários	2	7,4% (2,1 – 23,4)
Avaliar a entrega da intervenção	1	3,7% (0,7 – 18,3)
Comportamento da equipe	1	3,7% (0,7 – 18,3)
Preferência de língua	1	3,7% (0,7 – 18,3)
Sucesso no cegamento	1	3,7% (0,7 – 18,3)

Fonte: autoria própria

Na Figura 2 estão representados os fatores associados à adequação dos ECAs denominados com pilotos ou de viabilidade aos cinco pontos-chaves para relato destes estudos. Os ECAs com relato completo dos cinco pontos-chaves foram publicados mais em revistas que endossam o CONSORT (OR 9,9; IC95% 1,2-81,7) e com desenho multicêntrico (OR 5,4; IC95% 1,2-23,6), com significância estatística.

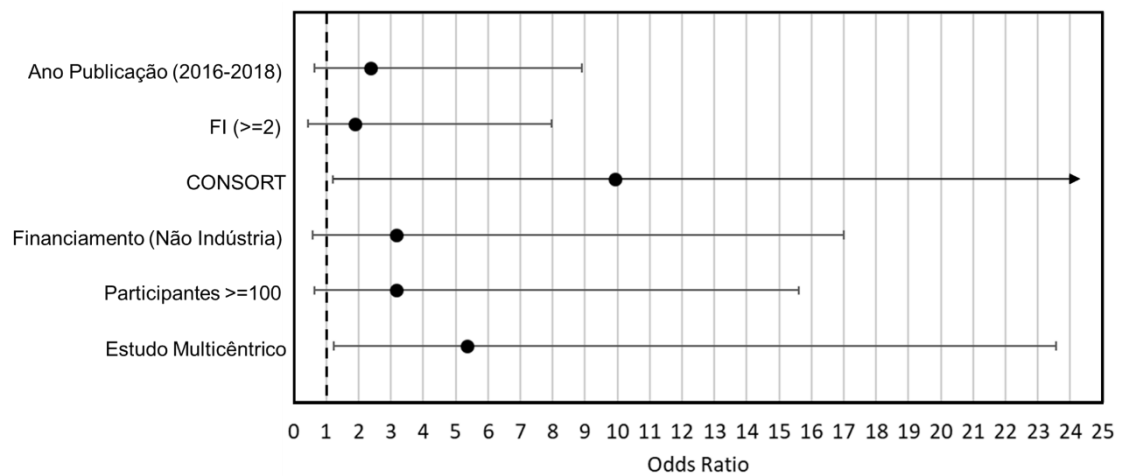


Figura 2 - Fatores associados à adequação dos ECAs denominados como pilotos ou de viabilidade aos cinco pontos-chaves para relato destes estudos

Fonte: autoria própria

6. DISCUSSÃO

A maioria dos ECAs denominados como pilotos ou de viabilidade na área de dermatologia incluídos nesta pesquisa não relataram adequadamente os cinco pontos-chaves que foram definidos como importantes para relato de estudos pilotos e de viabilidade. Alguns destes estudos mesmo sem relatar completamente estes pontos-chaves, apresentaram objetivos e desfechos que avaliaram os processos da metodologia do estudo ou viabilidade. Entretanto, nota-se que a grande maioria dos ECAs que se denominaram como pilotos ou de viabilidade avaliaram eficácia e segurança de novas terapêuticas e métodos de diagnósticos, portanto não se adequaram aos propósitos dos estudos pilotos e de viabilidade.

O primeiro estudo denominado como piloto publicado em Dermatologia em 1989 na *British Journal of Dermatology* discorre sobre o uso da nifedipina para perniose. Inicialmente o estudo selecionou 10 pacientes para uso da medicação, apesar de ter evoluído para um ECA não esclarece a viabilidade do processo de evolução da pesquisa, portanto não se enquadra na definição de um ECA piloto.⁵⁶ Após este estudo, muitos outros na área de dermatologia foram denominados como pilotos.

São frequentes as publicações que se intitulam como ECAs pilotos apresentarem equívocos conceituais em sua concepção e desenho. Os principais equívocos são chamar de piloto porque o estudo tem tamanho amostral pequeno, de centro único e realizado de forma rápida e que avaliam principalmente eficácia de uma intervenção. Além disso, costumam ser justificados pela falta de financiamento para atingir o adequado tamanho amostral. Soma-se a isso, o fato de muitos estudos pilotos não serem publicados por não encontrar significância estatística. Portanto, um grande equívoco, uma vez que o principal foco dessas investigações é a avaliação do processo e viabilidade do projeto.⁵⁷

Dos cinco pontos-chaves para relato dos ECA pilotos e de viabilidade, o menos relatado nesta revisão foi o relacionado aos critérios de sucesso para progredir para um estudo principal, seguido pelo item relacionado aos objetivos e desfechos que avaliaram os processos da metodologia e viabilidade. Na maioria dos estudos denominados como pilotos faltaram planos analíticos ou definição dos

critérios de sucesso de viabilidade, assim como não há clara intenção de progressão para um estudo principal.⁵⁸

Uma pesquisa sobre 191 estudos pilotos publicados em um mesmo periódico, apenas 58% tinham objetivos de viabilidade e apenas 12% geraram um estudo definitivo.⁵⁹

É de fato preocupante, pois muitos profissionais de saúde podem tomar decisões clínicas a partir de ECAs denominados como pilotos, que são insuficientes para estimativas de efeito, por serem imprecisos quanto a esta análise. O foco indevido e uma interpretação incorreta dos resultados clínicos traz implicações para a prática clínica e compromete melhores pesquisas no futuro.

ECAs são estudos fundamentais para estimar eficácia e segurança de intervenções na área da saúde, mas para atingir estes objetivos precisam ser bem planejados, executados e relatados. A falha em qualquer uma destas etapas comprometem os resultados encontrados. A realização de ECAs pilotos adequados aos objetivos deste tipo de estudo, favorece o planejamento e execução do estudo futuro que trará a resposta de forma mais contundente em relação a eficácia e segurança da intervenção.⁶⁰

Provavelmente a maioria dos estudos incluídos nesta pesquisa foram denominados como pilotos devido ao pequeno tamanho amostral, portanto sem poder estatístico para mostrar diferenças nos efeitos das intervenções. O tamanho amostral pequeno, foi prevalente entres os estudos incluídos (mediana de 38 participantes) e curiosamente houve maior tamanho amostral, com significância estatística, nos ECAs que relataram de forma completa os cinco pontos-chaves para relato de estudos pilotos e de viabilidade. Esta característica também é frequente em estudos pilotos de outras áreas médicas. Em uma revisão sistemática de estudos pilotos em cuidados intensivos em pediatria, a mediana do tamanho amostral foi de 15 participantes⁶¹

Todavia, tamanho amostral não é algo fundamental para os ECAs pilotos, pois sua finalidade é avaliar a viabilidade para um estudo futuro, necessitando ter um número suficiente de participantes para atingir este objetivo e não para avaliar a dimensão do efeito das intervenções.⁹

Outra possibilidade é que alguns destes estudos utilizaram a palavra piloto por conta própria dos autores ou por sugestões de alguns revisores de revista científicas

para alertar ao leitor que os resultados obtidos não podem ser utilizados para tomada de decisões clínicas.⁶² Ressalta-se que este tipo de prática é um equívoco, não contribui com a construção de evidências científicas e podem causar efeitos indesejáveis, tais como, desperdício de tempo e recursos.

Sabe-se que um ECA, muitas vezes, necessita de suporte financeiro principalmente sobre avaliação de novas propostas terapêuticas e diagnósticas. Este suporte pode não ocorrer ou cessar durante o seguimento do estudo. Por isso é possível que ECAs se declararem como estudos pilotos ao apresentarem dificuldades para angariar fundos de financiamento e não conseguirem completar o planejamento inicial. Entretanto, encontramos que os ECA com adequação completa aos pontos-chaves tiveram mais financiamento público ou governamental que os demais estudos e cerca de 25% dos estudos que não estavam adequados aos cinco pontos-chaves receberam recursos da indústria farmacêutica. Presume-se que as indústrias farmacêuticas ainda não utilizam da melhor forma os estudos pilotos no planejamento de seus estudos maiores.

Um exemplo interessante ECA incluído nesta pesquisa, que apresentou todos os cinco pontos-chaves para relato de estudo piloto e de viabilidade, foi o estudo de Ridd et al²⁸ sobre eczema. O desfecho primário avaliou os resultados da proporção de pais que relataram uso e emoliente em crianças com dermatite atópica e o secundário estimou os custos. As taxas de recrutamento deste estudo permitiram aos autores compreender que são necessárias ao menos duas vias de recrutamento para o estudo principal, para assim aumentar as taxas de aderência à intervenção, uma vez que o relato do uso diário dos emolientes foi baixo. O ECA piloto demonstrou limitações, como provável dificuldade para coleta de dados fidedignos, devido a interpretação duvidosa pelos pais no aplicativo de preenchimento dos dados, portanto seria um dos pontos a melhorar para o estudo futuro. Os custos da intervenção não foram elevados, descreveu-se o custo do acompanhamento médico como o maior para este estudo. A partir dos diversos desfechos de viabilidade analisados, concluiu-se que este ECA piloto fornece dados suficientes para um ECA principal sobre eficácia e segurança dos emolientes analisados para crianças com dermatite atópica.

As úlceras crônicas também foram tema abordado entre os ECAs com adequação aos cinco pontos-chaves. No estudo de Banks et al²⁹ avaliou-se a

viabilidade do aporte nutricional em pacientes com úlceras por pressão. Para isso investigou-se a viabilidade do recrutamento, retenção e entrega das intervenções nutricionais. A conclusão foi que existe provável relação positiva entre aporte nutricional e cicatrização de feridas, apesar do pequeno tamanho amostral. A relevância do estudo está mais relacionada em listar as limitações sobre viabilidade, como por exemplo dificuldade no cegamento das fórmulas que foram administradas pelas enfermeiras e principalmente que não se pode concluir sobre a eficácia do aporte nutricional. Entretanto este ECA piloto favorece um estudo principal maior, somando-se a outros já existentes sobre este assunto, uma vez que os desfechos avaliados favoreceram a progressão.

Deste modo, critérios de elegibilidade, taxa de adesão e recrutamento, dificuldades por parte dos pesquisadores, ou seja, limitações do estudo não são relatados em muitos ECAs, como é preconizado no *CONSORT Statement*²⁴ e estas são algumas das finalidades do estudo piloto para garantir um estudo maior futuro.

As recomendações *CONSORT Statement* para estudos pilotos e de viabilidade²⁴ foram publicadas em 2016, assim é esperado um número crescente destes tipos de ECAs relatados de forma adequada. Este guia é descrito com clareza e apresenta o checklist para facilitar o melhor relato de um ECA piloto e de viabilidade. Nesta pesquisa sistemática, não houve relação entre a aderência aos cinco pontos-chaves para relato de ECA piloto ou de viabilidade e publicações após 2016. Isto pode estar relacionado as limitações de nossa pesquisa, uma vez que a inclusão de publicações foi realizada apenas até 2018, dificultando a análise do impacto de artigos mais recentes e pouco estudos com adequação completa aos cinco pontos-chaves, impedindo uma análise com maior poder estatístico. Contudo é notório que houve esforço por parte dos autores da extensão do *CONSORT Statement* para ECAs pilotos e de viabilidade em divulgá-lo e incentivar a sua adequação em várias revistas científicas relevantes.^{63,64}

Nesta pesquisa houve relação entre os ECAs com adequação completa aos cinco pontos-chaves e publicações em revistas que endossam o *CONSORT*.²² Embora exista um grande número de revistas que endossem o *CONSORT Statement* e suas extensões²⁴ e apesar de sua ampla divulgação, ainda há um desconhecimento por parte dos pesquisadores e revisores de revistas científicas

sobre estes documentos e sua utilidade como guia no relato de estudos pilotos e de viabilidade, de modo a elevar a qualidade das pesquisas.

Sobre critérios para progredir para o estudo principal, percebe-se que não foram esclarecidos na maioria dos estudos incluídos. Grande parte destes alegaram que a intervenção apresentou eficácia e segurança, mas faziam ressalvas de que estudos maiores no futuro seriam necessários. Os critérios de sucesso para iniciar o estudo principal fornecem a base para interpretar os resultados do ECA piloto e de viabilidade e determinar se é viável prosseguir para o estudo principal. Em geral, o resultado de um estudo piloto pode ser um dos seguintes: 1) não avançar para o estudo futuro, pois o estudo principal não será viável; 2) continuar, mas modificar o protocolo, ou seja, viável com modificações; 3) continuar sem modificações, mas monitorar de perto, ou seja, viável com acompanhamento e 4) continuar sem modificações, ou seja, viável.¹³

Há demasiado número de intervenções terapêuticas em diversas áreas da dermatologia. Um exemplo são as úlceras crônicas nas quais o custo elevado para os cofres públicos desde o diagnóstico até tratamento⁶⁵, bem como longo tempo de afastamento do trabalho de pacientes com estas úlceras, denotam que estudos pilotos são parte fundamental para a viabilidade de estudos maiores em uma área desafiadora, quanto terapêutica mais adequada.

Este é o primeiro estudo metodológico de ECAs pilotos e de viabilidade na área de dermatologia e tem como fortaleza a utilização de estratégias de pesquisa sistemática para sua elaboração. As principais limitações ocorreram por não incluir estudos em outras línguas, além do inglês, avaliação de uma única base de dados e estratégia de busca até 2018, impedindo a avaliação de mais estudos após a publicação da extensão do CONSORT para ECA pilotos e de viabilidade.

7. CONCLUSÃO

A maioria dos ECAs denominados como pilotos na área de dermatologia estão relatados inadequadamente e não seguem as recomendações da extensão do CONSORT *Statement* para estudos pilotos e de viabilidade²⁴. Poucos estudos relataram objetivos e desfechos que avaliaram processos e viabilidade para a progressão para um estudo futuro maior e os critérios de sucesso para esta

progressão. Esta revisão evidenciou o quanto é importante a melhoria dos relatos dos ECAs pilotos e de viabilidade em dermatologia e os impactos negativos dos ECAs que se denominam pilotos, mas avaliam desfechos clínicos de forma inapropriada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Meinert CL. Introduction. In: Meinert CL, editor. *Clinical Trials: Design, conduct and analysis*. Second ed. New York: Oxford University Press; 2012: 3-11
- 2 EMEA. *European Medicines Agency*. EudraLex: volume 10 clinical trials guidelines. Chapter V: additional information. Recommendation on the content of the trial master file and archiving; 2006.
- 3 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Rang & Dale Farmacologia*. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- 4 Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Medical Research Methodology*. 2010; **10**: 1–10.
- 5 Cartwright ME, Cohen S, Fleishaker JC, Madasi S, McLeod JF, Musser B, et al. Proof of concept: a PhRMA position paper with recommendations for best practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; **87**: 278-285.
- 6 Lawrance GA. Timing of futility analyses for “proof of concept” trials. *Stat Med*. 2005; **24**: 1815-1835.
- 7 Fisch R, Jones I, Jones J, Kerman J, Rosenkranz GK, Schmidli H. Bayesian Desing of Proof-of-Concept Trials. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015; **49**: 155-162.
- 8 De Gruttola, VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the Evaluation of Surrogate Endpoints in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*. 2001; **22**: 485–502.
- 9 Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. *J Psychiatr Res*. 2011; **45**: 626–9.
- 10 Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract*. 2004; **10**: 307-12.
- 11 Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Medical Research Methodology*. 2010; **10**: 67.
- 12 National Institute for Health Research. *Guidance on applying for feasibility studies*, 2019. Disponível em: <https://www.nihr.ac.uk/documents/nihr-research-for-patiente-benefit-rfpb-programme-guidance-on-applying-for-feasibility-studies/20474>. Acessado em: 22 dezembro de 2019.
- 13 Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, Thabane L, Hopewell S, Coleman CL, et al. Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: Development of a conceptual framework. *PLoS One* 2016; **11**: 1–22.

- 14 National Institute for Health Research. Pilot studies. In: NIHR Evaluation, *Trials and Studies (NETS) Glossary*. NIHR NETS, 2015. Disponível em: <https://www.nihr.ac.uk/glossary?letter=P&postcategory=-1>. Acessado em: 1 de janeiro de 2020.
- 15 Stallard N. Optimal sample sizes for phase II clinical trials and pilot studies. *Stat Med*. 2012; **31**:1031–42.
- 16 Burke DL, Billingham LJ, Girling AJ, Riley RD. Meta-analysis of randomized phase II trials to inform subsequent phase III decisions. *Trials*. 2014; **15**: 346.
- 17 Shanyinde M, Pickering RM, Weatherall M. Questions asked and answered in pilot and feasibility randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol*. 2011; **111**:17.
- 18 Van Teijlingen E, Hundley V. The importance of pilot Studies. *Nursing Standard*. 2002; **16**: 33-36.
- 19 Whitehead AL, Sully BG, Campbell MJ. Pilot and feasibility studies: is there a difference from each other and from a randomised controlled trial? *Contemp Clin Trials*. 2014; **38**: 130–3.
- 20 Craig N, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008; **337**: a1655.
- 21 Feeley N, Cossette S, Coté J, Héon M, Stremier R, Martorella G, Purden M. The importance of piloting an RCT intervention. *Can J Nurs Res*. 2009; **41**: 85-99
- 22 Moher D, Hoperwell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Update guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010; **63**: e1-37.
- 23 Thabane L, Hopewell S, Lancaster GA, Bond CM, Coleman CL, Campbell MJ, Eldridge SM. Methods and processes for development of a CONSORT extension for reporting pilot randomized controlled trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2016; **2**: 25.
- 24 Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2016; **2**: 64.
- 25 Arnold DM, Burns KE, Adhikari NK, Kho ME, Meade MO, Cook DJ. The design and interpretation of pilot trials in clinical research in Clinical Care. *Crit. Care Med*. 2009; **37**: 69–74.
- 26 Kistin C, Silverstein M. Pilot studies: a critical but potentially misused component of interventional research. *JAMA*. 2015; **314**: 1561–2.

- 27 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/sobre-a-dermatologia/campos-de-atuacao/> acesso em: 21 de dezembro de 2019.
- 28 Montané E, Vallano A, Vidal X, Aguilera C, Laporte J-R. Reporting randomised clinical trials of analgesics after traumatic or orthopaedic surgery is inadequate: a systematic review. *BMC Clin Pharmacol* 2010; **10**: 2.
- 29 Ridd MJ, Garfield K, Gaunt DM, Hollinghurst S, Redmond NM, Powell K, et al. Choice of moisturiser for Eczema Treatment (COMET): feasibility study of a randomized controlled parallel group trial in children recruited from primary care. *BMJ open*. 2016; **6**: e012021.
- 30 Banks MD, Ross LJ, Webster J, Mudge A, Stankiewicz M, Dwyer K, et al. Pressure ulcer healing with an intensive nutrition intervention in acute setting: a pilot randomized controlled trial. *J Wound Care*. 2016; **25**, 385-91.
- 31 Cooke A, Cork MJ, Victor S, Campbell M, Danby S, Chittock J, et al. Olive oil, sunflower oil or oil for baby dry skin or massage: a pilot, assessor-blinded, randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2016; **96**: 323-30.
- 32 Roberts S, Desbrow B, Chaboyer W. Feasibility of a patient-centred nutrition intervention to improve oral intakes of patients at risk of pressure ulcer: a pilot randomized control trial. *Scand J Caring Sci*. 2016; **30**, 271-80.
- 33 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, Mc Lean WH. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; **134**: 818-823.
- 34 Cunningham DJ, Brimage JT, Naraghi RN, Bower VM. Needling Versus Liquid Nitrogen cryotherapy for the treatment of pedal warts, a randomized controlled pilot study. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2014; **104**: 394-401.
- 35 Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, Whitton M, Batchelor J, Williams H. Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-center trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: home intervention of light therapy). *Trials*. 2014; **15**: 51.
- 36 Ashby RL, Dumville JC, Soares MO, McGinnis E, Stubbs N, Torgerson DJ, et al. A pilot randomized controlled trial of negative pressure wound therapy to treat grade II/IV pressure ulcers. *Trials*. 2012; **13**: 119.
- 37 Kim KS, KIM YB. Anti-inflammatory effect of Keigai renyo to extract and acupuncture in male patients with acne vulgaris: a randomized controlled pilot trial. *J Altern Complement Med*. 2012; **18**: 501-8.
- 38 Ersser SJ, Coedell FC, Nicholls PG, Latter SM, Healy E. A pilot randomized controlled trial to examine the feasibility and efficacy of an educational nursing

intervention to improve self-management practices in patients with mild-moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; **26**: 738-45.

39 Rea S, Tucker S, Frittelli V, Gunnarsoon R. A feasibility study for a triple-blind randomized controlled trial investigating the effects of oral isotretinoin on mood and quality of life in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.*; **43**: 54-56.

40 Dieng M, Kasparian NA, Mireskandari S et al. Psychoeducational intervention for people at high risk of developing another melanoma: a pilot randomised controlled trial. *BMJ open.* 2017; **7**: e015195.

41 Berents TL, Ronnevig J, Gaustad P, Nylander G, Loland BF. Topical treatment with fresh human milk versus emollient on atopic eczema spots in young children: a small, randomized, split body, controlled, blinded pilot study. *BCM Dermatol.* 2015; **15**: 7.

42 Stapleton JL, Manne SL, Darabos K, Greene K, Ray AE, Turner AL, et al. Randomized controlled trial of a web-based indoor tanning intervention: acceptability and preliminary outcomes. *Health Psychol.* 2015; **34**: 1278-85.

43 Skafjeld A, Iversen MM, Holme I, Ribu L, Hvaal K, Kilhovd BK. A pilot study testing the feasibility of skin temperature monitoring to reduce recurrent foot ulcer in patients with diabetes – a randomized controlled trial. *BMC Endocrine Disorders.* 2015; **15**:55.

44 Sandoval LF, Huang KE, Harrison J, Clark A, Feldman SR. Calcipotriene 0,005% - betamethasone dipropionate 0,064% ointment versus topical suspension in the treatment of plaque psoriasis: a randomized pilot study of patient preference. *Cutis.* 2014; **94**: 304-309.

45 Manahan MN, Soyer HP, Loescher LJ, Horshma C, Vagenas D, Whiteman DC. A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy. *Br J Dermatol.* 2015; **172**: 1072-80.

46 Bauman NM et al. Propranolol vs Prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial, *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014; **140**:323-30.

47 Sandoval LF, Semble A, Gustafson CJ, Huang KE, Levender MM, Feldman SR. Pilot Randomized-control trial to assess the effect product sampling has on adherence using adapalene/benzoyl peroxide gel in acne patients. *Journal of Drugs in Dermatology* 2014; **13**: 135-40.

48 Jimenez F, Garde C, Poblet E, Jimeno B, Ortiz J, Martínez ML, et al. A pilot clinical study hair grafting in chronic leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 2012; **20**: 806-814.

49 Clarke-Moloney M, Keane N, O'Connor V, Ryan MA, Meagher H, Grace PA, et al. Randomised controlled trial comparing European standard class 1 to class

compression stockings for ulcer recurrence and patient compliance. *In Wound J* 2014; **11**: 404-8.

50 Vedhara K, Beattie A, Metcalfe C, Roche S, Weinman J, Cullum N, Price P, Dayan C, et al. Development and preliminary evaluation of psychosocial intervention for modifying psychosocial risk factors associated with foot re-ulceration in diabetes. *Behav Res Ther.* 2012; **50**: 323-32.

51 Klein A, Szeimies RM, Baumler W, Zeman F, Schreml S, Hohenleutner U, et al. Indocyanine green-augmented diode laser treatment of port-wine stains: clinical and histological evidence for a new treatment option from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2012; **176**: 333-42.

52 Strunk T, Pupala S, Hibbert J, Doherty D, Patole S. Topical coconut oil in very preterm infants: an open-label randomised controlled trial. *Neonatology.* 2018; **113**: 146-51.

53 Boonstra M, Mejis J, Dorjee AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open.* 2017; **3**: e000384.

54 Smit AK, Espinoza D, Newson AJ, Morton RL, Fenton G, Freeman L, et al. A pilot randomised controlled trial of the feasibility, acceptability and impact of giving information on personalized genomic risk of melanoma to the public. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; **26**: 212-21.

55 Brass D, Fouweather T, Stocken DD, Macdonald C, Wilkison J, Lloyd J, et al. An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized psoralen – ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol.* 2018; **179**: 63-71.

56 Rustin MHS, Newton JA, Smith NP, Pauline MD. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and long-term open trial. *British Journal of Dermatology.* 1989; **120**: 267-275.

57 Craig P. A new Consort extension should improve the reporting of randomized pilot and feasibility trials. *J Clin Epidemiol.* 2017; **84**:30-2.

58 N. Kaur, S. Figueiredo, V. Bouchard, C. Moriello, and N. Mayo, "Where have all the pilot studies gone? A follow-up on 30 years of pilot studies in Clinical Rehabilitation.," *Clin. Rehabil.* 2017; **31**: 1238–1248.

59 Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Med Res Methodol.* 2010; **10**: 67.

60 Doody O, Doody CM. Conducting a pilot study: a case study of novice researcher. *Br J Nurs.* 2015; **24**: 1074-8.

61 Duffett M, Choong K, Harting L, Menon K, Thabane L, Cook DJ. *Pilot randomized trials in pediatric critical care. Pediatric Critical Care Medicine.* 2015; **16**: e239-44.

62 Loscazio J. Pilot trials in clinical research: of what value are they? *Circulation*. 2009; **119**: 1694-96.

63 Thabane L, Hopewell S, Lancaster GA. Methods and processes for development of a CONSORT extension for reporting pilot randomized controlled trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2016; **2**: 25.

64 Abbade LPF, Abbade JF, Thabane L. Introducing the CONSORT extension to pilot trails: enhancing the desing, conduct and reporting of pilot or feasibility trials. *J Venon Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2018; **24**:1.

65 Guest JF, FFuller GW, Vowden P. Venous leg ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. *Int Wound J*. 2018; **15**: 29-37.

APÊNDICE A - LISTA DOS ECAs PILOTOS OU DE VIABILIDADE INCLUÍDOS NA PESQUISA

1 Furie R, Mitrane M, Zhao E, Das M, Li D, Becker PM. Efficacy and tolerability of repository corticotropin injection in patients with persistently active SLE: results of a phase 4, randomized, controlled pilot study. *Lupus Science & Medicine*. 2016; **3**: e000180

2 Ridd MJ, Garfield K, Gaunt DM, Hollinghurst S, Redmond NM, Powell K, et al. Choice of moisturiser for Eczema Treatment (COMET): feasibility study of a randomized controlled parallel group trial in children recruited from primary care. *BMJ open*. 2016; **6**: e012021.

3 Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the use of platelet-rich plasma in woman with female androgenetic alopecia. *Dermatol Surg*. 2016; **42**: 1243-1247.

4 Lee L, Youn JI, Kim TK, Choi JH, Park CJ, Choe YB, et al. A Multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatology*. 2016; **16**: 11.

5 Youssef R, Ossama S, Mashaly HM, Fathy M, Safwat M, Shaker O, et al. Phototherapeutic modalities pose no significantly increased risk of oxidative damage to DNA in dark skinned individuals. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; **82**: 666-672.

6 Tian T, Luo Y, Jliang T, Dong Y, Yu A, Chen H, et al. Clinical effect of ablative fractional laser-assisted topical anesthesia on human skin: a randomized pilot study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2016; **18**: 409-412.

7 Banks MD, Ross LJ, Webster J, Mudge A, Stankiewicz M, Dwyer K, et al. Pressure ulcer healing with an intensive nutrition intervention in acute setting: a pilot randomized controlled trial. *J Wound Care*. 2016; **25**, 385-91.

8 Jun W, Xu R, Zhan R, Luo G, Niu X, Liu Y, et al. Effective symptomatic treatment for severe and intractable pruritus associated with severe burn-induced hypertrophic scars: A prospective multicenter, controlled trial. *Burns*. 2016; **42**: 1059-1066.

9 Bahle N, Heidi A, Nicolette NH. Conventional Podiatric Intervention and Phototherapy in the Treatment of Diabetic Ulcers. *Semin Vasc Surg*. 2016; **28**: 172-83.

10 Zhu J, Ji X, Li M, Chen XE, Liu J, Zhang JA, et al. The efficacy and safety of fractional CO2 laser combined with topical type A botulinum toxin for facial rejuvenation: a randomized controlled split-face study. *Biomed Res Int*. 2016; **2016**: 3853754.

- 11 Yao DN, Lu, CJ, Wen ZH, Yan YH, Xuan ML, Li XY, et al. Oral PSORI-CM01, a Chinese herbal formula, plus topical sequential therapy for moderate-to-severe psoriasis vulgaris: pilot study for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2016;**17**: 140.
- 12 Lambert SM, Nigusse SD, Alembo DT, Walker SL, Nicholls PG, Idriss MH, et al. Comparison of efficacy and safety of ciclosporin to prednisolone in the treatment of erythema nodosum leprosum: two randomised, double blind, controlled pilot studies in ethiopia. *Plos Negl Trop Dis*. 2016; **10**: e0004149.
- 13 Klenchen MN, Siefers KJ, Converse CC, Farley MJ, Holdren GO, Brogden NK. Micropore closure kinetics area delayed following microneedle insertion in elderly subjects. *J Control Release*. 2016; **225**: 294-300.
- 14 Pasquina PF, Perry BN, Alphonso AL, Finn S, Fitzpatrick KF, Tsao JW. Residual Limb Hyperhidrosis and RimabotulinumtoxinB: A Randomized Placebo-controlled Study. *Arch Phy Med Rehab*. 2016; **97**:659-64.
- 15 Love EM, Manalo IF, Chen SC, Chen KH, Stoff BK. A video-based education pilot for basal cell carcinoma (CBC) treatment: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015; **74**: 477-484.
- 16 Photgong W, Wanitphakdeedecha R, Sthaworawong A, Manuskiatti W. High versus moderate energy use of bipolar fractional radiofrequency in the treatment of acne scars: a split-face double-blinded randomized control trial pilot study. *Laser Med Sci*. 2016; **31**: 229-34.
- 17 Stapleton JL, Manne SL, Darabos K, Greene K, Ray AE, Turner AL, et al. Randomized controlled trial of a web-based indoor tanning intervention: acceptability and preliminary outcomes. *Health Psychol*. 2015; **34**: 1278-85.
- 18 Noh TK, Chung BY, Yeo UC, Chang S, Lee MW, Chang SE. Q-switched 660-nm Versus 532-nm ND:YAG Laser for the treatment for facial lentiginos in Asian patients: A Prospective, randomized, double-blinded, split-face, comparison pilot study. *Dermatologic Surgery*. 2015; **41**: 1389-1395.
- 19 Cooke A, Cork MJ, Victor S, Campbell M, Danby S, Chittock J, et al. Olive oil, sunflower oil or oil for baby dry skin or massage: a pilot, assessor-blinded, randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2016; **96**: 323-30.
- 20 Skafjeld A, Iversen MM, Holme I, Ribu L, Hvaal K, Kilhovd BK. A pilot study testing the feasibility of skin temperature monitoring to reduce recurrent foot ulcer in patients with diabetes – a randomized controlled trial. *BMC Endocrine Disorders*. 2015; **15**:55.
- 21 Seidel R, Moy RL. Improvement in atrophic acne scars using topical synthetic epidermal growth factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2015; **14**: 1005-1010.

- 22 Sáez MLC, García ML, Róman CC, Sánchez HMV, Suárez FRM. Negative pressure and nanocrystalline silver dressings for nonhealing ulcer: A randomized pilot study. *Wound Rep Reg.* 2015; **23**: 948-952.
- 23 Robinson JK, Friedewald JJ, Desai A, Gordon EJ. Response across the health-literacy spectrum of kidney transplant recipients to sun-protection education program delivered on table computers: randomized controlled trial. *JMIR Cancer.* 2015; **1**: e8.
- 24 Ports WC, Feldman SR, Gupta P, Huaming Tan, Johnson TR, Bissonnette R. Randomized Pilot Clinical Trial of Tofacitinib Solution for Plaque Psoriasis: Challenges of Intra-subject study design. *J Drugs Dermatol.* 2015; **14**: 777-784.
- 25 Naik HB, Steinberg SM, Middleton LA, Hewitt SM, Zuo RC, Linehan WM, et al. Efficacy of intralesional botulinum Toxin A for treatment of painful cutaneous leiomyomas: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015; **10**: 1096-102.
- 26 Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal tranexamic acid and conventional hydroquinone on melasma. *J Cosmetic Dermatol.* 2015; **14**:174-177.
- 27 Niimi F, Sheth N, Kurwa HA, Mallipeddi R. Photodynamic therapy followed by Mohs micrographic surgery compared to Mohs micrographic surgery alone for the treatment of basal cell carcinoma: results of pilot single blinded randomized controlled trial. *J Cutan and Aesth Surg.* 2015; **8**: 88-91.
- 28 Libon F, Seidel L, Cavalier E, Nikkels AF. Vitamin D supplementation does not improve the severity or the resolution of ultraviolet B-induced Acute Erythema. *Dermatology.* 2015; **231**: 280-285.
- 29 Gutierrez MC, Bosca AR, Lopez VN, Martinez AA, Asín LM, Bernd A, Horga de la Parte JF. Effects of curcuma extract and visible light on adults with plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2015; **25**: 240-246.
- 30 Roberts S, Desbrow B, Chaboyer W. Feasibility of a patient-centred nutrition intervention to improve oral intakes of patients at risk of pressure ulcer: a pilot randomized control trial. *Scand J Caring Sci.* 2016; **30**, 271-80.
- 31 Meesters AA, Bakker MM, Rie MA, Wolkerstofer A. Fractional CO₂ Laser Assisted Delivery of topical Anesthetics: A randomized Controlled Pilot Study. *Laser in Surgery and Medicine.* 2016; **48**: 208-211.
- 32 Nodake Y, Matsumoto S, Miura R, Honda H, Ishibashi G, Matsumoto S, et al. Pilot study on novel care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe – A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci.* 2015; **79**: 119-26.
- 33 Neittaanmaki NP, Neittaanmaki E, Polonen I, Snellman E, Gronroos M. Safety of Novel amino-5-laevulinate Photosensitizer Precursors in Photodynamic Therapy on Healthy Human Skin. *Acta Derm Venereol.* 2016; **96**: 108-110.

- 34 Berents TL, Ronnevig J, Gaustad P, Nylander G, Loland BF. Topical treatment with fresh human milk versus emollient on atopic eczema spots in young children: a small, randomized, split body, controlled, blinded pilot study. *BCM Dermatol.* 2015; **15**: 7.
- 35 Kawan RL, Wong WC, Yip SL, Zheng YP, Cheing GL. Pulsed Electromagnetic Field Therapy Promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Adv Skin Wound Care.* 2015; **28**: 212-219.
- 36 Wang AS, Wu J, Tuong W, Schupp C, Armstrong AW. Effectiveness of a novel interactive health care education tool on clinical outcomes and quality of life in acne patients: A randomized controlled pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2015; **26**: 435-9.
- 37 Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone fuorate in the treatment of scalp alopecia areata: a pilot study. *Dermatology.* 2015; **230**: 380-313.
- 38 Mosti G, Magliaro A, Mattaliano V, Picerni P, Angelotti N . Comparative study of two antimicrobial dressings in infected leg ulcers: a pilot study. *Journal of Wound Care.* 2015; **24**:121-127.
- 39 Cerecero OR, Zampila A, Tortoriello J. Planta Medica. Effectiveness and Tolerability of Standardized Extract from *Ageratina pichinchensis* in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Planta Med.* 2015; **81**: 272-278.
- 40 van Drooge AM, Vrijman C, van der Veen W, Wolkerstorfer A. A randomized controlled pilot study on ablative fractional CO2 Laser for consecutive patients presenting with various scar types. *Dermatologic Surgery.* 2015; **41**: 371-373.
- 41 Brousseau-Foley M, Cantin V. Use of hyaluronic acid gel filler versus sterile water in the treatment of intractable plantar keratomas: a pilot study. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 2015; **105**: 22-42.
- 42 Goldstein AT, Burrows LJ, Pfau R, Bremmer M, Goldfinger C, Dreher F. Safety and Efficacy of Human Fibroblast Lysate Cream for Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized placebo-controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2015; **95**: 847-849.
- 43 Kircik LH. Effect of skin barrier emulsion cream vs a conventional moisturizer on transepidermal water loss and corneometry in atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2014;**13**: 1482-1484.
- 44 Wiggan JM, Marji J, Walt JG, Campbell A, Coppola C, Chakraborty B, et al. Topical cyclosporine versus emulsion vehicle for the treatment of brittle nails: a randomized controlled pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2014; **13**:1232-1239.
- 45 Rogulj AA, Brkic D, Alajbeg I, Dzanic E, Alajbeg I. NAVS Naphthalan for the treatment of oral mucosal disease – a pilot study. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014; **22**:250-258.

- 46 Sandoval LF, Huang KE, Harrison J, Clark A, Feldman SR. Calcipotriene 0,005% - betamethasone dipropionate 0,064% ointment versus topical suspension in the treatment of plaque psoriasis: a randomized pilot study of patient preference. *Cutis*. 2014; **94**: 304-309.
- 47 Peters EM, Michenko A, Kupfer J, Kummer W, Wiegand S, Niemeier V, Potekaev N. Mental Stress in atopic dermatitis – neuronal plasticity and cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in randomized controlled pilot study. *PLOS One*. 2014; **9**: e113552.
- 48 Manahan MN, Soyer HP, Loescher LJ, Horshma C, Vagenas D, Whiteman DC. A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy. *Br J Dermatol*. 2015; **172**: 1072-80.
- 49 Beer KR. Safety and effectiveness of injection of calcium hydroxylapatite via blunt cannula compared to injection by needle for correction nasolabial folds. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014; **13**: 288-296.
- 50 Meadows KL, Rushing C, Honeycutt W, Latta K, Howard L, Arrowood CA, et al. Treatment of palmar plantar erythrodysesthesia (PPE) with topical sildenafil: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2015; **23**:1311-1319.
- 51 Velez I, Spielholz NI, Siegel MA, Gonzalez T. MuGard, and oral mucoadhesive hydrogel, reduces the sign and symptoms of oral mucositis in patients with lichen planus: double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Oral Surg Oral Med*. 2014; **118**: 657-664.
- 52 Drago L, Vecchi ED, Toscano M, Vanessa C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of Atopic Dermatitis Eczema with a high concentration of *Lactobacillus salivarius* LS01 associated with an innovative gelling complex, a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol*. 2014; **48**: s47-51.
- 53 Choi SY, Kim WG, Lee YH, Kim BG, Skin HJ, Choi YS, Ahn JY, et al. Effect of high advanced-collagen tripeptide on wound healing and skin recovery after fractional photothermolysis treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2014; **39**: 874-880.
- 54 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, Mc Lean WH. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; **134**: 818-823.
- 55 Jones MS, Riviera M, Puccinelli CL, Wang MY, Williams SJ, Barber AE. Targeted Amino Supplementation in Diabetic Foot Wounds: Pilot Data and Review of the Literature. *Surgical Infections*. 2014; **15**: 708-712.
- 56 Cunningham DJ, Brimage JT, Naraghi RN, Bower VM. Needling Versus Liquid Nitrogen cryotherapy for the treatment of pedal warts, a randomized controlled pilot study. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2014; **104**: 394-401.

- 57 Birbeche MR, Fedotov VP, Gladichev VV, Pukhalskaya DM, Kolicheva NL. Clinical and experimental assessment of the effects of a new topical treatment with praziquantel in the management of rosacea. *Inter J Dermatol*. 2015; **54**: 481-7.
- 58 Fabbrocini G, Izzo R, Donnarumma M, Marasca C, Monfrecola G. Acne Smart Club: an educational program for patients with acne. *Dermatology*. 2014; **229**: 136-140.
- 59 Czarnowicki T, Linkner RV, Fariñas-Suárez M, Ingber A, Lebwohl M. An investigator-initiated, double-blind, vehicle-controlled pilot study: assessment for tachyphylaxis to topically occluded halobetasol 0,05% ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; **71**: 954-959.
- 60 Garshick MK, Chang AL, Kimball AB. Only Skin Deep: optimism and public self-consciousness did not associate with the placebo response in dermatology clinical trial. *J Drugs Dermatol*. 2014; **14**: 719-722.
- 61 Okoye GA, Rainer BM, Leung SG, Suh HS, Kim JH, Nelson Am, et al. Improving acne keloidalis nuchae with targeted ultraviolet B treatment: a prospective, randomized, split-scalp comparison study. *Br J Dermatol*. 2014; **171**: 1156-63.
- 62 Linkner RV, Jim On S, Haddican M, Singer G, Shim-Chang H. Evaluating the efficacy of photodynamic therapy with 20% aminolevulinic acid and microdermabrasion as a combination treatment regimen for acne scarring, a split-face, randomized, double-blind pilot study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; **7**: 32-5.
- 63 Mapar MR, Pazyar N, Siahpoosh A, Latifi SM, Beladi SSM, Khazanee A. Comparison of the efficacy and safety of zinc sulfate vs. placebo in the treatment of pruritis of hemodialytic patients: a pilot randomized, triple-blind study. *G Ital Derm Venerol*. 2014; **149**: 1-2.
- 64 Birbeche MR, Fedotov VP, Jilella A, Gladichev VV, Pukhalskaya DM. Topical praziquantel as a new treatment for perioral dermatitis: results of a randomized vehicle-controlled pilot study. *Clinical Dermatology*. 2014, **39**: 448-453.
- 65 Tsai KS, Lin TC, Wu MT, Shen JL, Mao MY, Chen HY, et al. Irritant Contact Dermatitis Risk of Common Topical traditional Chinese Medicines Used for Skin-Lightening: A Pilot Clinical Trial with 30 Volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014; **2014**: 609064.
- 66 Wong A, Chew A, Wang Cm, Ong L, Zhang SH, Young S. The use of a specialised amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2014; **23**: 259-169.
- 67 Goren A, Salafia A, McCoy J, Keene S, Lotti T, Petrussevska A. Novel topical cream delivers safe effective alternative to traditional psoriasis phototherapy. *Dermatologic Therapy*. 2014; **27**:260-263.
- 68 Patel HK, Barot BS, Psrejiya PB, Shelat PK, Shukla A. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of

vitiligo: ex vivo permeation and skin irritation studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013; **1**: 86-94.

69 Palatty PL, Azmidah A, Rao S, Jayachander D, Thilakchand KR, Rai MP, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol*. 2014; **87**: 20130490.

70 Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2014; **80**: 122-8.

71 Fordham B, Griffiths CEM, Bundy C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychology, health & medicine*. 2014; **20**: 121-127.

72 Brehmer F, Haenssle HA, Daeschlein G, Ahmed R, Pfeiffer S, Gorlitz A, et al. Alleviation of chronic leg ulcers with hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; **29**: 48-55

73 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *British Journal of Dermatology*. 2014; **170**: 1341-9.

74 Wagstaff MJ, Driver S, Coghlan P, Greenwood JE. A randomized, controlled trial of negative pressure wound therapy of pressure ulcers via a novel polyurethane foam. *Wound Repair and Regeneration*. 2014; **22**: 205-11. 2014.

75 Zhang Y, Xing SZ. Treatment of Diabetic foot ulcers using mepilex lite dressings: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; **122**: 227-30.

76 Lavery LA, Higgins Kr, La Fontaine J, Zamorano RG, Constantinides GP, Kim PJ. Randomised clinical trial to compare total contact casts, healing sandals and a shear-reducing removable boot to heal diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2015; **12**: 710-5.

77 Hexsel D, Soirefmann M, Porto MD, Schiling SJ, Siega C, Dal'Forno T et al. Superficial dermabrasion versus topical tretinoin on early striae distensae: a randomised, pilot study. *Dermatol Surg*. 2014; **40**: 537-44.

78 Fukaya M, Kimata H. Topical clofibrate improves symptoms in patients with atopic dermatitis and reduces serum TARC levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014; **13**: 259-63.

79 Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, Carvalho EM, et al. Short report: clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; **90**: p.617-20.

80 Tartagni, MV, Alrasheed H, Damiani GR, Montagnani M, De Salvia MA, De Pergola G, et al. Intermittent low-dose finasteride administration is effective for treatment of hirsutism in adolescent girls: a pilot study. *J Ped Adolesc Gynecol*. 2014; **27**: p.161-5.

81 Jo SJ, Park YW, Paik SH, Park WS, Jeong YS, et al. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: a randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *Journal of Dermatology*. 2014; **41**: 285-91.

82 Bauman NM et al. Propranolol vs Prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; **140**: 323-30.

83 Sandoval LF, Semble A, Gustafson CJ, Huang KE, Levender MM, Feldman SR. Pilot Randomized-control trial to assess the effect product sampling has on adherence using adapalene/benzoyl peroxide gel in acne patients. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014; **13**: 135-40.

84 Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, Whitton M, Batchelor J, Williams H. Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: home intervention of light therapy). *Trials*. 2014; **15**: 51.

85 Colin S, Darné B, Kadi A, Ferry A, Favier M, Lesaffre C, et al. The antiangiogenic insulin receptor substrate-1 antisense oligonucleotide aganirsén impairs AU-rich mRNA stability by reducing 14-3-3 β -tristetraprolin protein complex, reducing inflammation and psoriatic lesion size in patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; **349**: 107-17.

86 Rat C, Quereux G, Riviere C, Clouet S, Senand R, Volteau C, et al. Targeted melanoma prevention intervention: a cluster randomized controlled trial. *Annals of Family Medicine*. 2014; **12**: 21-8.

87 Mohammed GF. Topical cyperus rotundus oil: a new therapeutic modality with comparable efficacy to alexandrite laser photo-epilation. *Aesthet Surg*. 2014; **34**: 298-305.

88 Attia EAS, Belal DM, El Samahy MH, El Hamamsy MH. A pilot trial using topical regular crystalline insulin vs. aqueous zinc solution for uncomplicated cutaneous wound healing: impact on quality of life. *Wound Rep Reg*. 2014; **22**: 52-7.

89 Payne MJ, Argyropoulou K, Lorigan P, McAller JJ, Farrugia D, Davidson, et al. Phase II pilot study of intravenous high-dose interferon with or without maintenance treatment in melanoma at high risk of recurrence. *Journal of clinical Oncology*. 2014; **32**: 185-90.

90 Choi SY, Lee YH, Kim H, Koh HJ, Park SY, Park WS, et al. A combination trial of intradermal radiofrequency and hyaluronic acid filler for the treatment of nasolabial fold wrinkles: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2014; **16**: 37-42.

- 91 Ahmed R, Mohammed G, Ismail N, Elakhras A. Randomized clinical trial of CO2 laser pinpoint irradiation technique versus chemical reconstruction of skin scars (CROSS) in treating ice pick acne scars. *J Cosmet Laser Ther.* 2014; **16**: 8-13.
- 92 Park KY, ko EJ, Seo SJ, Hong CK. Comparison of fractional, nonablative, 1550-nm laser and 595-nm pulsed dye laser for the treatment of facial erythema resulting from acne: a split-face, evaluator-blinded, randomized pilot study. *J Cosmet Laser Ther.* 2014; **16**: 120-3.
- 93 Onumah N, Kircik L. Pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference. *J Drug Dermatol.* 2013; **12**: 1145-8.
- 94 Vowden K, Vowden P. A pilot study on the potential of remote support to enhance wound care for nursing-home patients. *Journal of Wound Care.* 2013; **22**: 481-8.
- 95 El-Mofty M, Mostafa W, Youssef R, El-Fangary M, El-Ramly, Mahgoub D, et al. BB-UVA vs. NB-UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled clinical study (single blinded). *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013; **29**: 239-46.
- 96 Heinlin J, Zimmermann JL, Zeman F, Bunk W, Isbary G, Landthaler M, et al. Randomized placebo-controlled human pilot study of cold atmospheric argon plasma on skin graft donor sites. *Wound Rep Reg.* 2013; **21**: 800-7.
- 97 Whitmont K, McKelvey KJ, Fulcher G, Reid I, March L, Xue M, et al. Treatment of chronic diabetic lower leg ulcers with activated protein C: a randomised placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial. *Int Wound J.* 2015; **12**: 422-7.
- 98 Sakr FM, Gado AM, Mohammed HR, Adam AN. Preparation and evaluation of multimodal minoxidil microemulsion versus minoxidil alone in the treatment of androgenic alopecia of mixed etiology: a pilot study. *Drug Des Devel Ther.* 2013; **30**: 413-23.
- 99 Carmo ES, Pereira F de O, Cavalcante NM, Gayoso CW, Lima E de O. Treatment of pityriasis versicolor with topical application of essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf – therapeutic pilot study. *An Bras Dermatol.* 2013; **88**: 381-5.
- 100 Hoff M, Kavanaugh A, Haugeberg G. Hand bone loss in patients with psoriatic arthritis: Posthoc analysis of IMPACT II data comparing infliximab and placebo. *J Rheumatol.* 2013; **40**:1344-8.
- 101 Seidel N, Stoelzel F, Garzarolli M, Herrmann S, Breitbart EW, Berth H, et al. Sun protection training based on a theater play for preschoolers: an effective method for imparting knowledge on sun protection? *J Canc Educ.* 2013; **28**: 435-8.
- 102 David E, Tanuos H, Sullivan T, Yan A, Kircik LH. A double-blind placebo-controlled pilot study to estimate the efficacy and tolerability of a nonsteroidal cream for the treatment of cradle cap (seborrheic dermatitis). *J Drug Dermatol.* 2013; **12**:448-52.

- 103 Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA Jr, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg.* 2013; **39**:1197-201.
- 104 Klein A, Baumler W, Buschmann, Landthaler M, Babilas P. A randomized controlled trial to optimize indocyanine green-augmented diode laser therapy of capillary malformations. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2013; **45**: 216-24.
- 105 Beer KR, Julius H, Dunn M, Wilson F. Treatment of eyebrow hypotrichosis using bimatoprost: a randomized, double-blind, vehicle-controlled pilot study. *Dermatol Surg.* 2013; **39**: 1079-87.
- 106 Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013; **169**: 609-4.
- 107 Wettstein R, Erba P, Itin P, Schaefer DJ, Kalbermatten DF. Treatment of basal cell carcinoma with surgical excision and perilesional interferon-alfa. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; **66**: 912-6.
- 108 Oh IY, Kim BJ, Kim MN, Kim CW, Kim SE. Efficacy of light-emitting diode photomodulation in reducing erythema after fractional carbon dioxide laser resurfacing: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2013; **39**: 1171-6.
- 109 Tanizaki H, Nakahigashi K, Miyachi Y, Kabashima K. Comparison of the efficacy of fexofenadine 120 and 240 mg/day on chronic idiopathic urticaria and histamine-induced skin response in Japanese populations. *J Dermatolog Treat.* 2013; **24**: 477-80.
- 110 Greenberger S, Harats D, Salameh F, Lubish T, Harari A, Trau H, Saish A. 9-cis-rich β -carotene Powder of alga *Dunaliella* reduces the severity of chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2012; **31**: 320-6.
- 111 Beikert FC, Anastasiadou Z, Fritzen B, Frank U, Augustin M. Topical treatment of tinea pedis using 6% coriander oil in unguentum leniens: a randomized, controlled, comparative pilot study. *Dermatology.* 2013; **226**: 226-47.
- 112 LoPiccolo MT, Mahmoud BH, Liu A, Sage RJ, Kouba DJ. Evaluation of orbicularis Oculi Muscle stripping on the cosmetic outcome of upper lid blepharoplasty: a randomized controlled study. *Dermatol Surg.* 2013; **39**: 739-743.
- 113 Wood LD, Stucki JK, Hollenbeak CS, Miller JJ. Effectiveness of cryosurgery vs curettage in the treatment of seborrheic keratoses. *JAMA Dermatol.* 2013; **49**:108-9.
- 114 Kwon HB, Ahn BJ, Choi Y, Jin SY, Cheong KA, Lee J, Lee AY. Combination of glucosamine improved therapeutic effect of low-dose cyclosporin A in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Journal of Dermatology.* 2013; **40**: 207-210.

- 115 Canpolat F, Erkoçoglu M, Tezer H, Kocabas CN, Kandi B. Hydrocortisone acetate alone or combined with mupirocin for atopic dermatitis in infants under two years of age – a randomized double-blind pilot trial. *Eur Rev Pharmacol Sci.* 2012; **16**: 1989-93.
- 116 Jimenez F, Garde C, Poblet E, Jimeno B, Ortiz J, Martínez ML, et al. A pilot clinical study hair grafting in chronic leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration.* 2012; **20**: 806-814.
- 117 Piatkowski A, Ulrich D, Seidel D, Abel M, Pallua N, Andriessen A, et al. Randomised, controlled pilot to compare collagen and foam in stagnating pressure ulcers. *J Wound Care.* 2012, **21**: 505-11.
- 118 Clarke-Moloney M, Keane N, O'Connor V, Ryan MA, Meagher H, Grace PA, et al. Randomised controlled trial comparing European standard class 1 to class 2 compression stockings for ulcer recurrence and patient compliance. *In Wound J.* 2014; **11**: 404-8.
- 119 Lee DH, Kang SM, Feneran A, Youn CS, Kim JK, Cho S, et al. RimabotulinumtoxinB vs. onabotulinumtoxinA for the treatment of forehead lines: an evaluator-blind randomized, pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; **27**: e1-7.
- 120 Naini FF, Shooshtari AV, Ebrahimi B, Molaei R. The effect of pseudocatalase/superoxide dismutase in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Res Pharm Pract.* 2012; **1**: 77-80.
- 121 El Mofty M, Ramadan S, Fawzy MM, Hegazy RA, Sayed S. Broad band UVA: a possible reliable alternative to PUVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012; **28**: 274-7.
- 122 Ashby RL, Dumville JC, Soares MO, McGinnis E, Stubbs N, Torgerson DJ, et al. A pilot randomized controlled trial of negative pressure wound therapy to treat grade II/IV pressure ulcers. *Trials.* 2012; **13**: 119.
- 123 Choi IH, Kim S, Kim Y, Yun Y. The Effect of TJ-15 plus TJ-17 on atopic dermatitis: a pilot study based on the principle of pattern identification. *J Altern Complement Med.* 2012; **18**: 576-82.
- 124 Eichenfield LF, Hebert AA, Schachner L, Paller AS, Rossi AB, Lucky AW. Tretinoin microsphere gel 0,04% pump for treating acne vulgaris in preadolescents: a randomized, controlled study. *Pediatric Dermatology.* 2012; **29**: 598-604.
- 125 Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, "head-to-head" pilot study comparing effects of etanercept monotherapy vs etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, **27**: 899-906.

- 126 O'Brien J, Edwards H, Stewart I, Gibbs H. A home-based progressive resistance exercise programme for patients with venous leg ulcers: a feasibility study. *In Wound J.* 2013; **10**: 389-96.
- 127 Anderson BJ. Effectiveness of body wipes as an adjunct to reducing skin infections in high school wrestlers. *Clin J Sports Med.* 2012; **22**: 424-9.
- 128 You HJ, Han SK, Lee JW, Chang H. Treatment of diabetic foot ulcers using cultured allogenic keratinocytes – a pilot study. *Wound Rep Reg.* 2012; **20**: 491-9.
- 129 Fu J, Zhu X, Dan H, Zhou Y, Liu C, Wang F, et al. Amlexanox is as effective as dexamethasone in topical treatment of erosive oral lichen planus: a short-term pilot study. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol.* 2012; **113**: 638-43.
- 130 Lewis PA, Wright K, Webster A, Steer M, Rudd M, Doubrovsky A, et al. A randomized controlled pilot study comparing aqueous cream with a beeswax and herbal oil cream in the provision of relief from postburn pruritis. *J Burn Care Res.* 2012; **33**: 195-200.
- 131 Lipisky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2012; **102**: 223-32.
- 132 Kim KS, KIM YB. Anti-inflammatory effect of Keigai renyo to extract and acupuncture in male patients with acne vulgaris: a randomized controlled pilot trial. *J Altern Complement Med.* 2012; **18**: 501-8.
- 133 Nakamura RC, Abreu Ld, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0,05% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol.* 2012; **87**: 203-11.
- 134 Kakagia D, Vogiatzaki T, Eleftheriadis S, Trypsiannis G, Iatrou C. Local infiltrative anesthetic effect of tramadol compared to lidocaine for excision of cutaneous lesions: randomized, double-blind clinical study. *J Cutan Med Surg* 2012; **16**: 101-6.
- 135 Tran HT, Lee RA, Oganesyanyan G, Jiang SB. Single treatment of non-melanoma skin cancers using a pulsed-dye laser with stacked pulses. *Laser in Surgery and Medicine.* 2012; **44**: 459-67.
- 136 Klein A, Baumler W, Koller M, Shafirstein G, Kohl EA, Landthaler M, Babilas P. Indocyanine green-augmented diode laser therapy of telangiectatic leg veins: a randomized controlled proof-of-concept trial. *Lasers Surg Med.* 2012; **44**:369-76.
- 137 Vedhara K, Beattie A, Metcalfe C, Roche S, Weinman J, Cullum N, Price P, Dayan C, et al. Development and preliminary evaluation of psychosocial intervention for modifying psychosocial risk factors associated with foot re-ulceration in diabetes. *Behav Res Ther.* 2012; **50**: 323-32.

138 Park KY, Jang WS, Yang GW, Rho YH, Kim BJ, Mun SK, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012; **37**: 512-5.

139 Klein A, Szeimies RM, Baumler W, Zeman F, Schreml S, Hohenleutner U, et al. Indocyanine green-augmented diode laser treatment of port-wine stains: clinical and histological evidence for a new treatment option from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2012; **176**: 333-42.

140 Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, Chang TC, Cheng C, Chung CM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety clindamycin 1,2% and tretinoin 0,025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. *J Drugs Dermatol*. 2012; **2**: 333-39.

141 Berardesca E, Iorizzo M, Abril E, Guglielmini G, Caserini M, Palmieri R, et al. Clinical and instrumental assessment of the effects of a new product based on hydroxypropyl chitosan and potassium azeloyl diglycinate in the management of rosacea. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2012; **11**: 37-41.

142 Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2012; **38**: 623-30.

143 Chaves MEA, Araujo AR, Santos SF, Pinotti M, Oliveira LS. LED Phototherapy improves healing of nipple trauma: a pilot study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012; **30**:172-8.

144 Kircik LH. Transepidermal water loss (TEWL) and corneometry with hydrogel vehicle in the treatment of atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2012; **2**:181-4.

145 Bartels NG, Massoudy L, Scheufele R, Dietz E, Proquitté H, Wauer R, et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1 in newborns. *Pediatric Dermatology* 2012; **29**: 270-6.

146 Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messeguer F, Sanmartín O, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**: 131-7.

147 Lee KC, Keyes A, Hensley JR, Gordon JR, Kwasny MJ, West DP, et al. Effectiveness of acupressure on pruritus and lichenification associated with atopic dermatitis: a pilot trial. *Acupunct Med*. 2012; **30**: 8-11.

148 Letada PR, Landers JT, Uebelhoer NS, Shumaker PR. Treatment of focal axillary hyperhidrosis using a long-pulsed Nd:YAG 1064 nm laser at hair reduction settings. *J Drug Dermatol*. 2012; **2**: 59-63.

- 149 Lara-Corrales I, Parkin PC, Stephens D, Hamilton J, Koren G, Weinstein M, et al. The efficacy of trimethoprim in wound healing of patients with epidermolysis bullosa: a feasibility trial. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**: 264-70.
- 150 Bastami S, Frodin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J*. 2012; **9**: 419-27.
- 151 De Luca C, Kharaeva Z, Raskovic D, Pastore P, Luci A, Korkina L. Coenzyme Q10, vitamina E, selenium and methionine in treatment of chronic recurrent viral mucocutaneous infections. *Nutrition*. 2012; **28**: 509-514.
- 152 Milgrom H, Kesler K, Byron M, Harbeck R, Holliday R, Lueng DY. Response to cutaneous immunization with low-molecular-weight subunit keyhole limpet hemocyanin. *In Arch Allergy Immunol*. 2012; **157**: 269-74.
- 153 Nedelec B, Rachelska G, Parnell LKS. Double-blind, randomized, pilot study assessing the resolution of post-burn pruritus. *J Burn Care Res*. 2012; **33**: 398-406.
- 154 Peterson JD, Goldman MP. An investigation of side-effects and efficacy of foam-based sclerotherapy with carbon dioxide or room air in the treatment of reticular leg veins: a pilot study. *Phlebology*. 2012; **27**: 73-76.
- 155 Skavland J, Shewry PR, Marsh J, Geisner B, Marcusson JA. In vitro screening for putative psoriasis-specific antigens among wheat proteins and peptides. *Br J Dermatol*. 2012; **166**: 67-73.
- 156 Blume-Peytavi U, Lonnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0,1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**: 794-800.
- 157 Narayan R, Nguyen H, Bentow JJ, Moy L, Lee Dk, Greger S, et al. Immunomodulation by imiquimod in patients with high-risk primary melanoma. *J invest Dermatol* 2012; **132**: 163-9.
- 158 Vena GA, Gallucio A, Pezza M, Vestita M, Cassano N. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat*. 2012; **23**: 2255-60.
- 159 Kroon MW, Wind BS, Meesters AA, Wolkerstorfer A, van der Veen JP, Bos JD, et al. Non-ablative 1550 nm fractional laser therapy not effective for erythema dyschromicum perstans and postinflammatory hyperpigmentation: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2012; **23**: 339-344.
- 160 Ersser SJ, Coedell FC, Nicholls PG, Latter SM, Healy E. A pilot randomized controlled trial to examine the feasibility and efficacy of an educational nursing intervention to improve self-management practices in patients with mild-moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; **26**:738-45.

161 Kelechi TJ, Mueller M, Hankin Cs, Bronstone A, Samies J, Bonham PA. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane material in patients with venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 2012; **66**: e209-15.

162 Nasiri S, Haghpanah V, Taheri E, Heshmat R, Larijani B, Saeedi M. Hair Regrowth with topical triiodothyronine ointment in patients with alopecia areata: a double-blind, randomized pilot clinical trial of efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; **26**: 654-6.

163 Kleinpenning MM, Otero ME, Van Erp PEJ, Gerritsen MJP, Van de Kerkhof PC. Efficacy of blue light vs. red light in the treatment of psoriasis: a double-blind, randomized comparative study. *J Eur Dermatol Venereol*. 2012; **26**: 219-25.

164 Strunk T, Pupala S, Hibbert J, Doherty D, Patole S. Topical coconut oil in very preterm infants: an open-label randomised controlled trial. *Neonatology*. 2018; **113**: 146-51.

165 Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Harnchoowong S, Chayavichitslip P. Non-invasive high-intensity focused ultrasound for UV-induced hyperpigmentation in Fitzpatrick skin III and IV: a prospective, randomized, controlled, evaluator-blinded trial. *Laser in Medical Science*; **33**: 361-67.

166 Schiffenbauer A, Garg M, Castro C, Pokrovnichka A, Joe G, Shrader J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in refractory polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; **47**: 858-64.

167 Gong L, Bao L, Tian T, Li Y. The clinical effect of JetpPeel-assisted topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia: a randomized pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. 2018; **20**: 58-63.

168 Chen E, Patel RA, Kwak YJ, Huang CC. Randomized controlled pilot study of the preoperative use of brimonidine 0,33% topical gel hemostasis in Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2017; **77**:1114-8.

169 Rea S, Tucker S, Frittelli V, Gunnarsoon R. A feasibility study for a triple-blind randomized controlled trial investigating the effects of oral isotretinoin on mood and quality of life in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2018; **43**: 54-56.

170 Coughlin CC, Swink SM, Horwinski J, Sfyroera G, Bugayev J, Grice EA, et al. The preadolescent acne microbiome: a prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy. *Pediatric Dermatology*. 2017; **34**: 661-4.

171 Dieng M, Kasparian NA, Mireskandari S et al. Psychoeducational intervention for people at high risk of developing another melanoma: a pilot randomised controlled trial. *BMJ open*. 2017; **7**: e015195.

172 Tjarnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasova SJ, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; **77**: 55-62.

173 Oliveira MG, Miot HA, Deffune E, Abbade LPF, Ferreira RR. Pilot study of homologous platelet in venous ulcers. *An Bras Dermatol*. 2017; **92**:499-04.

174 Parekh M, Ramaiah G, Pashilkar P, Ramanunjam R, Johnston P, Ilag LL. A pilot single centre, double blind, placebo controlled, randomized, parallel study of Calmagen dermatological cream and lotion for the topical treatment of tinea and onychomycosis. *BMC Complement Altern Med*. 2017; **17**: 464.

175 Dalloglio F, Luca M, Barresi S, Micali G. Treatment of multiple-resistant and/or recurrent cutaneous warts with squaric acid dibutylester: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Dermatitis*. 2017; **28**: 308-12.

176 Boonstra M, Mejis J, Dorjee AL, Marsan NA, Schouffoer A, Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017; **3**: e000384.

177 Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The effectiveness of EMLA as a primary dressing on painful chronic leg ulcers: effects on wound healing and health-related quality of life. *In J low Extrem Wounds*. 2017; **16**: 163-72.

178 Wanitphakdeedechar R, Meeprathom W, Manuskiatti W. A pilot study of treatment of striae distensae with variable square pulse Erbium: YAG laser resurfacing. *J Cosmet Dermatol*. 2017; **16**: 466-470.

179 Megow I, Darvin ME, Meinke MC, Lademann J. A randomized controlled trial of green tea beverages on the in vivo radical scavenging activity in human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017; **30**: 225-33.

180 Su LN, Ren J, Cheng SM, Liu JL, Ding YF, Zhu NM. UVA1 vs narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot randomized controlled study. *Laser Med Sci*. 2017; **32**: 1819-23.

181 Dayan S, Ashourian N, Cho K. A pilot double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2017; **16**: 549-54.

182 Tao YL, Jammel AAB, Miao YY, Xu B, Wu YT, Liu J, Zhou BR, et al. The self-recovery of facial skin barrier and erythema after nanochip treatment. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2017; **19**: 427-433.

183 Elyasi S, Shojaee FSR, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin administration for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2017; **31**: 1323-29.

184 Janette JK, Cazzaniga A, Ballin A, Garcell RS. Effectiveness of a nutraceutical during non-ablative 1927 nm fractional laser on patients with facial hyperpigmentation and photoaging. *J Drug Dermatol*. 2017; **16**: 501-06.

185 Monami M, Scatena A, Zannoni S, Aleffi S, Mirabella C, Giannoni L, et al. A randomized, open-label, controlled trial to evaluate the antimicrobial and surgical effect of CO2 laser treatment in diabetic infected foot ulcers: DULCIS (diabetic ulcer, CO2 laser, and infections) study. *J Endocrinol Invest*. 2017; **40**: 985-989.

186 Miller C, McGuinness W, Wilson S, Cooper K, Swanson T, Rooney D. Venous leg ulcer healing with electric stimulation therapy: a pilot randomised controlled trial. *Journal of Wound Care*. 2017; **26**: 88-98.

187 Weisenseel P, Reich K, Griemberg W, Merten K, Groschel C, Gomez NN, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in combination with phototherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (FAST). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017, **15**: 180-6.

188 Siponen M, Huuskonen L, Kallio-Pulkkinen S, Nieminen P, Salo T. Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial. *Oral Dis*. 2017; **23**: 660-68.

189 Seubring I, Groenewoud JMM, Gerritsen MJP. Comparison of "lesion-by-lesion" and field photodynamic therapy in the prevention of actinic keratoses: a randomized, split-face, single-blind pilot study. *Dermatology*. 2016; **232**: 708-14.

190 Kanti V, Gunther M, Stroux A, Sawatzky S, Henrich W, Abou-Dakn M, et al. Influence of sunflower seed oil or baby lotion on the skin barrier function of newborns: a pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2017; **16**: 500-07.

191 Cassidy P, Liu T, Florell SR, Honeggar M, Leachman SA, Boucher KM, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of oral N-acetylcysteine for protection of melanocytic nevi against UV-induced oxidative stress in vivo. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017; **10**: 36-44.

192 Stander S, Augustin M, Roggenkamp D, Blome C, Heitkemper T, Worthmann AC, et al. Novel TRPM8 agonist cooling compound against chronic itch: results from a randomized, double-blind, controlled, pilot study in dry skin. *J Eur Dermatol Venereol*. 2017; **31**: 1064-68.

193 Holz C, Benning J, Schaudt M, Heilmann A, Schultchen J, Goelling D, et al. Novel bioactive from *Lactobacillus brevis* DSM17250 to stimulate the growth of *Staphylococcus epidermidis*: a pilot study. *Beneficial Microbes*. 2017; **8**: 121-31.

194 Smit AK, Espinoza D, Newson AJ, Morton RL, Fenton G, Freeman L, et al. A pilot randomised controlled trial of the feasibility, acceptability and impact of giving information on personalized genomic risk of melanoma to the public. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; **26**: 212-21.

- 195 Karsai S, Jager M, Oesterhelt A, Weiss C, Schneider SW, Junger M. Jager M, Oesterhelt A, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; **31**: 175-180.
- 196 Hambly JL, Haywood A, Hatting L, Nair RG. Comparison between self-formulation and compounded-formulation dexamethasone mouth rinse for oral lichen planus: a pilot, randomized, cross-over trial. *J Investig Clin Dent*. 2017; **8**:1-7.
- 197 Malhi HK, Tu J, Riley TV, Kumarasinghe SP, Hammer KA, et al. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open label phase II pilot study. *Australian Journal of Dermatology*. 2017; **58**: 205-210.
- 198 Ahn JH, Yun Y, Kim MH, Ko SG, Kim KS, Choi I. Exploring the efficacy and safety of topical Jaungo application in patients with atopic dermatitis: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Med*. 2018; **40**: 22-28.
- 199 Recanati MA, Kramer KJ, Magglo JJ, Chao CR. Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: a pilot randomized controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2018; **45**: 383-86.
- 200 Yu AJ, Luo YJ, Xu XG, Bao LL, Tian T, Li ZX, Dong YX, et al. A pilot split-scalp study of combined fractional radiofrequency microneedling and 5% minoxidil in treatment male pattern hair loss. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018; **43**: 775-781.
- 201 Guzman AK, Schairer DO, Garelik JL, Cohen SR. Safety and efficacy of topical cantharidin for the treatment of pediatric molluscum contagiosum: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Dermatol*. 2018; **57**: 1001-1006.
- 202 Nguyen KP, Knuiman GJ, Blokx WAM, Hoogedoorn L, Smits T, Gerritsen MJP. Is a single day patient friendly methyl aminolevulinate photodynamic therapy illumination scheme for superficial basal cell carcinoma feasible? A randomized multicenter pilot trial. *J Dermatolog Treat* 2019; **30**: 194-199.
- 203 Singer HM, Levin LE, Morel KD, Garzon MC, Stockwell MS, Lauren CT. Texting atopic dermatitis patients to optimize learning and eczema area and severity index score: a pilot randomized control trial. *Pediatr Dermatol*. 2018; **35**: 453-57.
- 204 Hawkins SP, Koch SB, Williford PM, Feldman SR, Pearce DJ. Web App and text message based patient education in Mohs micrographic surgery – a randomized controlled trial. *Dermatol Surg*. 2018; **44**: 924-932.
- 205 Brass D, Fouweather T, Stocken DD, Macdonald C, Wilkison J, Lloyd J, et al. An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized psoralen – ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol*. 2018; **179**: 63-71.

206 Brauer JA, Farhadian JA, Bernstein LJ, Bae YS, Geronemus RG. Pulsed dye laser at subpurpuric setting for the treatment of pulsed dye laser – induced ecchymoses in patients with port-wine stains. *Dermatol Surg.* 2018; **44**: 220-226.

ANEXO 1 – DECLARAÇÃO DE DISPENSA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



unesp



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609

E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br / ls.gothardi@unesp.br

Endereço: Chácara Buttignoli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP

CEP: 18618-970



Registrado na CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 072/2019 – CEP-FMB-UNESP


Botucatu, 20 de dezembro de 2019

Prezada Senhora

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: **"Pesquisa sistemática dos ensaios clínicos pilotos randomizados em dermatologia: análise quanto à adequação metodológica ao CONSORT Statement para estudos pilotos"** que será conduzido pelo pesquisador Natiara Grava Magalbo, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,


Prof. Associada Silvana Anérea Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssima Senhora
Prof.ª Dr.ª Luciana Patrícia Fernandes Abbade
UNESP - Botucatu