

# El papel del comité de ética en investigación en la evaluación de pruebas estadísticas

Wilson Paloschi Spiandorello

## Resumen

Brasil ha pasado por transformaciones en el campo de la ética en las investigaciones, desde que fue creada la Plataforma Brasil, en 2011, y la Resolución CNS 466/12, en 2013. Sin embargo, las implicaciones éticas del uso de las pruebas estadísticas en la investigación cuantitativa se han discutido muy poco. Mientras que algunos defienden que los comités de ética en investigación no deben estar involucrados en análisis estadísticos, otros dicen lo contrario. Este artículo examina con el análisis de la literatura, el papel de las implicaciones éticas del uso de pruebas estadísticas y analiza las consecuencias de las desviaciones estadísticas sobre los resultados finales de los estudios y se llega a la conclusión de que los comités deberían asumir la responsabilidad de la adecuación de los análisis estadísticos en los proyectos evaluados. Frente a las dificultades de estructuración del sistema de evaluación de la ética en investigación en Brasil, se propone aquí orientaciones básicas para la evaluación de los análisis estadísticos, destacando una solución para este impase por medio de la investigación reproducible.

**Palabras-clave:** Ética en investigación. Estadística y datos numéricos. Investigación. Métodos.

## Resumo

### O papel do comitê de ética em pesquisa na avaliação de testes estatísticos

A ética em pesquisa no Brasil tem passado por transformações desde que se estabeleceu a Plataforma Brasil, em 2011, e a Resolução CNS 466/12, em 2013. No entanto, as implicações éticas do uso de testes estatísticos na pesquisa quantitativa têm sido pouco discutidas. Alguns defendem que os comitês de ética em pesquisa não devem se envolver com análises estatísticas, ao passo que outros advogam o contrário. Por meio de levantamento na literatura, este artigo revisa algumas implicações éticas do uso de testes estatísticos e analisa as consequências de desvios estatísticos sobre os resultados finais dos estudos, defendendo que os comitês devem assumir responsabilidade quanto à adequação das análises estatísticas nos projetos avaliados. Diante das atuais dificuldades de estruturação do sistema de avaliação da ética em pesquisa no Brasil, propõe-se aqui orientações básicas para a avaliação da análise estatística, apontando solução para esse impasse por meio da pesquisa reproduzível.

**Palavras-chave:** Ética em pesquisa. Estatística e dados numéricos. Pesquisa. Métodos.

## Abstract

### The role of the committee on ethics in research in the assessment of statistical tests

Brazilian's research ethics has been transformed since the deployments of Platform Brazil, in 2011, and the Resolution CNS 466/12, in 2013. However, the ethical implication of statistical tests uses in quantitative research has been little discussed. While some advocate that the research ethics committees should not be involved with statistical analyzes, others argue the opposite. This paper reviews the role of the ethical implications of the statistical work of research, analyzes the consequences of statistical deviations on the final results of the work and concludes that the committee should take responsibility for the adequacy of the statistical analyzes in research projects. Facing current difficulties regarding establishing an ethic assessment system in research in Brazil, some basic orientation is proposed to statistical analyzes assessment, pointing out a solution to this issue by the so called reproducible research.

**Keywords:** Research, ethics. Statistics and numerical data. Research. Methods.

---

**Doutor** wilsonsp@terra.com.br – Hospital Geral, Caxias do Sul/RS, Brasil.

## Correspondência

Rua Lionilda Fassoli Zatti 201 casa 4, Jardelino Ramos CEP 95050-250. Caxias do Sul/RS, Brasil.

---

Declara não haver conflitos de interesse.

Este estudio es fruto de la reflexión del autor, que al trabajar con la investigación académica encontró divergencia de opiniones cuanto al papel de los comités de ética en investigación (CEIs) en el análisis estadístico de los proyectos sometidos a la evaluación institucional. En la propia literatura, mientras algunos defienden la idea de que esa es una atribución únicamente del investigador, otros proponen que los análisis estadísticos atinentes a los proyectos deben ser realizadas por los CEIs, una vez que el diseño de la investigación es la metodología aplicada se originan de estadísticas<sup>1</sup>. De la misma forma, tanto los resultados cuanto las conclusiones del estudio resultan de hallazgos estadísticos utilizados para la aceptación o rechazo de la propuesta teórica, así como para la toma de decisiones que pueden beneficiar o no al ser humano.

Si el papel de la estadística en el diseño de un proyecto cuantitativo trasparece a primera vista, también es cierta la relación entre ética y proyecto de investigación, pues en Brasil, así como en muchos otros países, se considera que una investigación científica con seres humanos siguió estándares éticos adecuados cuando el proyecto que le originó fue evaluado y aprobado por un CEI competente e independiente.

Sin embargo, aunque parezca evidente la relación del proyecto de investigación con la ética y la estadística, el sondeo realizado en octubre de 2013, en la Medline, registró solamente 26 artículos cuyo título contiene los términos “*statistics*” y “*ethics*”, ocho de ellos del mismo autor, Douglas G Altman<sup>2-9</sup>, producidos en los años de 1980 y 1981. Esos artículos enfocan la obtención de los datos, análisis, delineaciones de investigaciones, tamaño de la muestra, interpretación de los resultados, presentaciones de los resultados, mal uso de la estadística, calidad de los trabajos publicados en revistas médicas. Entre los otros 18 artículos<sup>10-27</sup> asociando los dos temas en aquella base de datos, sólo seis se han publicado a partir del año 2000<sup>22-27</sup>. El pequeño número de artículos publicados, pero, no significa que ética y estadística se disociaron, aunque indique la necesidad de revisar actualmente el grado de esa relación.

Una explicación para la pequeña frecuencia de trabajos que contemplan los dos aspectos en los proyectos de investigación cuantitativos puede relacionarse con el hecho de que los temas éticos discutidos por Altman hoy se encuentran incorporados como sesgos a la investigación. En el trabajo intitulado “Basic of medical studies”, Abhaya Indrayan<sup>28</sup> señala eso al listar 36 sesgos y las formas de evitarlos, las cuales se introdujeron en el método de

investigación. De esos métodos, señalamos algunos de los principales aspectos que supuestamente deben estar presentes en la relación entre ética y estadística en la ciencia. Así, se espera:

- de la ciencia la generalización, eso es, que los conocimientos sean creíbles en poblaciones semejantes; que los resultados sean reproducibles, y que sea posible disminuir los grados de incertidumbre de las predicciones;
- que el proyecto de investigación sea un documento completo que explicita *a priori* el método científico aplicado en la investigación y como ella será operacionalizada, y, de esa forma, que el proyecto constituya una guía a ser rigurosamente seguido desde el inicio hacia el fin;
- que el análisis estadístico sea fiel al prueba de hipótesis o a los objetivos descritos en el proyecto, de modo que los datos no sean dirigidos consciente o inconscientemente para un resultado en especial;
- que el trabajo escrito resultante de la investigación tenga respetabilidad y credibilidad, eso es, el lector necesita partir del supuesto de que todo fue hecho de forma correcta, de acuerdo con los límites de la ciencia, y que la aplicación del conocimiento resultante del estudio beneficiará o, como mínimo, no causará mal al ser humano. Solamente es ético realizar experimentos científicos bien formateados con el método científico<sup>8</sup>.

Además de esos aspectos generales, en Brasil las investigaciones médicas deben seguir también las normas y directrices del sistema CEI/Conep. Como es de conocimiento general, la regulación ética de la investigación en Brasil é sellada por el Conselho Nacional de Saúde (CNS)(Consejo Nacional de Salud), órgano colegiado adjunto al Ministério da Saúde (Ministerio de la Salud). A través del CNS, la Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) (Comisión Nacional de Ética en Investigación) y los CEIs locales, distribuidos por el país, aplican las recomendaciones y supuestos regulados por la Resolución CNS 466/12<sup>29</sup> y sus relacionadas.

Debido el cumplimiento de la resolución, se espera de los CEIs la protección ética tanto de los participantes de la investigación cuanto de la población que va a utilizar los conocimientos resultantes del estudio. Tal protección ética se guía, entre otras cosas, por el respeto a la autonomía del participante, por la beneficencia y la no maleficencia del estudio en lo que concierne a la salud e integridad física del participante, así como por la justicia en la distribución de las obligaciones y beneficios en las

dimensiones individual y colectiva. La protección se extiende todavía a la evaluación de la exposición a riesgos innecesarios y a la utilización de los recursos de forma productiva, ya que esos son finitos y a menudo escasos.

Para contemplar todos esos aspectos éticos, los resultados de los estudios necesitan ser científicamente correctos. Un resultado científicamente correcto no implica ausencia de error, sino el error solamente se justifica cuando es inherente a la propia limitación del método científico, no debiendo nunca ser resultado de omisión o negligencia deliberadas. Siendo así, se espera que el CEI actúe como fiador de la respetabilidad y de la credibilidad de la investigación y, consecuentemente, como instancia de protección de los participantes de la investigación, dejando de aprobar los proyectos que no respondan científicamente a sus cuestiones. Creemos que esa atribución justifica el análisis de la estadística de los proyectos sometidos a la evaluación por los CEIs, como buscaremos mostrar a continuación.

### Supuestos para la aplicación de los pruebas estadísticas

La estadística es un componente de la ciencia vinculado a modelos de investigaciones que, en el área de la salud, están abarcados por la epidemiología. Sea en el área de la epidemiología descriptiva, que trata de las ocurrencias de las enfermedades o agravación a la salud, sea en el ámbito de la epidemiología analítica, que trata de sus asociaciones y relaciones casuales, habrá una delineación de estudio que envía los resultados a que sean analizados por la estadística. Las delineaciones pueden ser clasificados como observacionales (transversal, cohorte o caso control) o intervencionistas (ensayos clínicos). Es importante considerar que el diseño defectuoso y la aplicación negligente de una investigación cuantitativa, específicamente en el área de la salud, pueden causar serios daños a individuos y colectividad. Para una revisión didáctica y sucinta de los diferentes diseños de investigación, sugerimos la lectura del artículo de Hochman, Nahas, Oliveira Filho e Ferreira, Diseños de investigación<sup>30</sup>.

Antes de discutir la pertinencia del análisis por los CEIs de la aplicación de los parámetros estadísticos de las investigaciones sometidas a la evaluación institucional, es necesario aclarar el contexto en el cual la estadística se inserta. Conforme definición del diccionario, estadística es la ciencia de recolectar, presentar y analizar datos numéricos<sup>31</sup>.

El análisis estadístico opera según la teoría de la probabilidad, siendo utilizada en proyectos de investigaciones cuantitativos basados en variables de muestras. Variables son los conjuntos de las mediciones de los fenómenos en estudio. La posibilidad de generalizar las informaciones obtenidas en los estudios proviene de las características de la muestra, que debe espejar el aspecto de la realidad que se pretende retratar.

Se conceptúa proyecto de investigación el documento que describe objetivamente, a través del método científico, la cuestión de la investigación y cómo esa cuestión será respondida. Proyectos de investigación consisten en la exposición del problema en cuestión, objetivos, método y resultados. Algunos tipos de proyecto aún agregan discusión y consideraciones finales, o conclusión, conforme el caso. En las investigaciones cuantitativas, que buscan describir cierto aspecto de los fenómenos naturales mensurables, se puede incluso formular una hipótesis y, mediante pruebas estadísticas, producir evidencias que la apoyen o la contradigan.

La hipótesis es la propuesta del investigador para la solución del problema de la investigación. El prueba de hipótesis es la búsqueda por evidencias probabilísticas que llevan a aceptar o rechazar la hipótesis. A través del análisis probabilístico del conjunto de esos elementos, los autores concluyen sobre los objetivos explicitados. De ese modo, la estadística es instrumento analítico fundamental en los trabajos científicos cuantitativos. El mal uso de la estadística, que produce resultados erróneos, inutiliza el trabajo científico; eso, por tanto, puede ser caracterizado como cuestión ética<sup>4</sup>.

Como las pruebas estadísticas son fórmulas matemáticas desarrolladas para calcular la probabilidad de ocurrencia de determinados fenómenos en diversas circunstancias, siempre hay un modelo y una teoría implicados en los resultados estadísticos. Cuando los estudios son descriptivos, la estadística infiere parámetros poblacionales. Cuanto a los estudios analíticos son modelos destinados a verificar hipótesis que, en el área de la salud, son generalmente evaluadas por parámetros relacionados con la estadística vital, como demografía, natalidad, incidencia de enfermedades y mortalidad en la población o subgrupo.

Para explicar los criterios de selección de esos parámetros, podemos pensar en análisis de intención de votos, aplicada en épocas de elecciones, por la cual se desea conocer el candidato con mayor probabilidad de votos. Para intentar, de hecho, inferir el resultado, se necesita – obligatoriamente

– de muestra probabilística <sup>7</sup>, o sea, un conjunto de personas que retrate las principales características de la población, incorporando variable de sexo, edades, educacionales, económicas, así como aquellas relativas a otros aspectos culturales y las asociadas a las condiciones de vida.

Para entender mejor cómo se define una muestra probabilística, es necesario conocer la idea de aleatoriedad. Una muestra aleatoria se obtiene por la aplicación de una de las técnicas de muestreo, sea ella aleatoria simple, estratificada, por conglomerados o sistemática. En las investigaciones cuantitativas, las llamadas muestras de conveniencia no responden a la cuestión de la investigación de forma científicamente correcta y no producen resultados confiables; por tanto, en la falta del modelo, no se aplica la estadística para el fin propuesto.

Para llevarse a cabo pruebas estadísticas, es necesario conocer los objetivos de la investigación. Los objetivos se explicitan sobre lo que quiere hacer el investigador. Los objetivos primarios son declaraciones generalizadas, mientras que los objetivos secundarios son declaraciones específicas. Si el trabajo tiene hipótesis, ellas deben ser descritas de forma comprobable. Por forma comprobable se entiende la forma en la cual la hipótesis puede ser falseada. Cuando la investigación contiene prueba de hipótesis, el análisis estadístico será dirigido para aceptar o rechazar la hipótesis y para identificar variables que, de alguna forma, interfieren en la relación estudiada. Si no hay hipótesis, los análisis estadísticos se llevarán a cabo de acuerdo con las explicitaciones de los objetivos.

En los estudios analíticos, las hipótesis y objetivos de cualquier investigación se traducen para variables, las cuales representan las conexiones de la dimensión teórica con la matemática. En otras palabras, son los números obtenidos por mediciones o conteos que se utilizarán por las fórmulas estadísticas. Cuando se quiere conocer el tiempo de vida de una persona, se elige la escala y la unidad de medida. Para una persona adulta, la unidad de medida más frecuentemente usada son los años. Si hay necesidad de una mayor precisión, se eligen meses, semanas o días. Pero, cuando se trata de momento del nacimiento de un niño, es preferible elegir la unidad en minutos u horas. En el primer mes de vida, es preferible el conteo en días. De esa manera, la variable será, ora medida en años, ora en meses, ora en semanas... Las pruebas estadísticas utilizan variables y son creados en conformidad con la escala de medidas, de la cual se originan las pruebas paramétricas o no paramétricas.

La estadística utiliza conteos o mediciones, lo que exige precisión. Los términos indefinidos necesitan ser dirigidos de forma que puedan ser mensurados (por ejemplo, trabajos de perfiles o calidad necesitan ser traducidos para la forma mensurable). Parece que todos entienden qué significa perfil nutricional o calidad de vida. Sin embargo, cuando comparados, se ve que los instrumentos de medidas fueron diferentes y, consecuentemente, no miden las mismas dimensiones. Para la ciencia, la comunicación es esencial y, consecuentemente, las ambigüedades deben ser eliminadas, sobre todo en los casos de los modelos estadísticos que operan por generalización.

Las variables compuestas son generalmente conceptualizadas y obtenidas a través de cuestionarios. Los conceptos deben ser bien establecidos y reconocidos por la comunidad científica. Así, por ejemplo, es pertinente que una investigación sobre calidad de vida use el cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, WHO-QOL *abreviado* <sup>32</sup>, una vez que ese ya fue definido, comprobado, validado para la lengua portuguesa y mundialmente acepto. Un nuevo instrumento de medida necesita pasar por un proceso de validación antes de ser aplicado.

Una prueba de hipótesis debe tener una variable dependiente y una o más variables independientes, o explicativas. Por ejemplo: queremos testar la hipótesis de que el tabaquismo causa cáncer de pulmón. Parece haber sentido en esa relación tabaquismo cáncer. La variable independiente es el tabaquismo y la dependiente - consecuencia del tabaquismo - es el cáncer. Se puede comprobar más de una variable independiente, como es el asbesto y tabaquismo, qué potencian sus efectos, y otras más.

Sin embargo, para asegurar la reproducibilidad del estudio – característica esencial de cualquier proyecto científico –, es necesario indicar con antelación las variables que se analizarán y establecer el vínculo teórico de esas variables con la revisión literaria sistemática presentada en la introducción del trabajo. La violación de ese ítem direcciona los análisis a los errores de la aleatoriedad. En trabajos que implican relaciones entre variables, siempre habrá pruebas de hipótesis. Considerando el error alfa del 5% ( $\alpha = 0,05$ ), a cada 20 pruebas se espera una asociación falso-positiva aleatoria. Ese error, de “cruzar los datos”, puede ser obtenido con el análisis combinatorio de 7 variables, resultando en 21 combinaciones.

La hipótesis existe para ser testada, y es imperativo no olvidar que los datos jamás pueden ser

moldeados para confirmarla. La exploración de datos buscando  $p$  significativos que se adapten a las hipótesis es un camino que no se debe aceptar. No explicitar las variables que orientaron el análisis estadístico es como hacer una prueba de competencia con un tirador que no tiene con antelación los objetivos definidos. Imagínese tres tiros disparados hacia una pared blanca, sin cualquier objetivo trazado. Después de identificados los locales acertados por los proyectiles en la pared, se dibujaban círculos en su entorno, concluyéndose así que los tiros fueron certeros.

Siguiendo la misma lógica, el investigador debe explicitar *a priori* los errores que acepta en su estudio. El error alfa está relacionado con el grado de probabilidad de llegar a una explicitación falso-positiva y depende de una decisión teórica del investigador. Ya el error beta determina el tamaño de la muestra, y es importante establecerlo para no tornar el trabajo no concluyente, sea por una muestra pequeña, pudiendo exponer los participantes de la investigación, sea por una muestra de tamaño excesivo, lo que produciría datos innecesarios<sup>6</sup>. Para el cálculo del tamaño de la muestra, el investigador debe tener bien definida la cuestión de la investigación y, en el caso del análisis multivariado, el número de variables que serán trabajadas en los análisis.

En el análisis estadístico de investigaciones médicas, importan otros factores además de esos, como la aleatorización, el uso de placebo y el cegamiento. El equilibrio (*equipoise*)<sup>33</sup>, obtenido por la aleatorización, es un asunto ético de evaluación para los CEIs, tratado en la Resolución CNS 466/12, inciso III-2, línea f:

*...si es necesaria la distribución aleatoria de los participantes de la investigación en grupos experimentales y de control, asegurar que, a priori, no sea posible establecer las ventajas de un procedimiento sobre otro, mediante revisión de la literatura, métodos de observación o métodos que no usen seres humanos. El inciso III-3, línea b, trata del placebo: tener plenamente justificadas, cuando es el caso, la utilización de placebo, en términos de no maleficencia y de necesidad metodológica, siendo que los beneficios, riesgos, dificultades y efectividad de un nuevo método terapéutico deben ser testados, comparándolo con los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales. Eso no excluye el uso de placebo o ningún tratamiento en estudios en los cuales no existan métodos probados de profilaxis, diagnóstico o tratamiento<sup>29</sup>.*

Por tanto, tener presentes los supuestos de la investigación es fundamental para el inicio de las

aplicaciones de las pruebas estadísticas y, si esos supuestos no son atendidos, el análisis estadístico no se aplicará o no será confiable.

### Debilidades estadísticas que producen resultados incorrectos

El análisis estadístico puede obtener resultados diferentes, dependiendo de la forma de análisis de los datos utilizada. Para decidir entre una prueba paramétrica y una no paramétrica en determinado análisis con muestra de pequeño tamaño, es necesario verificar el supuesto de distribución normal en la población. La evidencia de que la distribución poblacional es normal dirige la elección a la prueba paramétrica y, cuando no es normal, hacia la prueba no paramétrica.

De modo general, es posible afirmar que, cuando los valores y los gráficos no son conclusivos, las pruebas estadísticas son muy valiosas. En ese caso, se pueden citar al menos seis pruebas posibles – Anderson-Darling; Cramer-von Mises; Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov); Pearson; Shapiro-Wilk; Shapiro-Francia<sup>34</sup> –, permitiendo al estadístico elegir la prueba que mejor se adapte a la situación. Se debe señalar que esas elecciones son lagunas abiertas para la tendenciosidad. Así como ése, se podrían citar otros ejemplos.

El tratamiento de las pérdidas y de los valores extremos puede interferir en el resultado. Ejemplo de eso en las investigaciones en salud son las pérdidas al azar y las pérdidas por la negación a continuar la investigación, que no deben ser tratadas igualmente. La pérdida por la negación constituye un grupo distinto, que necesita investigación. En pequeñas muestras, los valores extremos pueden influir en los resultados, especialmente en las pruebas de regresión. En pruebas de hipótesis, cabe al profesional justificar si esos valores serán excluidos o si serán utilizados métodos no paramétricos. El tratamiento de las pérdidas y de los valores extremos está relacionado con el método estadístico empleado, el cual depende de decisiones personales que sólo pueden ser evaluadas con los resultados finales.

También contribuye para engaños la elección de la prueba adecuada a cada tipo de verificación y muestra. Tales equívocos pueden aparecer por la no verificación de los supuestos de la muestra<sup>4</sup>, como, por ejemplo, aleatoriedad, distribución normal de la población, igualdad de la varianza, análisis de residuos. Pueden estar relacionados con el uso de es-

cala de variable inadecuada, tratando una variable ordinal como si fuera nominal o una variable discreta como si fuera de la razón, o, aún, con la variedad de resultantes en cuestión. En ese último caso, por ejemplo, es común que la aplicación de una prueba chi-cuadrado produzca en la misma pantalla la prueba de Pearson, la corrección de Yates y la prueba de Fisher<sup>2</sup>. Cada uno de esos resultados se encuadra en una situación especial<sup>35</sup>. Se puede observar que la exploración de datos a la búsqueda de  $p$  significativos que se adaptan a hipótesis es un camino que no se debe aceptar.

Por último, entre las debilidades estadísticas capaces de producir resultados incorrectos, es necesario citar el área de actuación y el grado de experiencia del estadístico. La estadística, cuyos principios son amplios, abarca diversas técnicas y áreas de actuación. Así, por ejemplo, un control estadístico de calidad aplicado en la industria emplea pruebas diferentes de las utilizadas en ensayos clínicos, además de exigir capacitaciones profesionales diferentes. Por ello, para analizar proyectos de investigación en el área de la salud, no basta con ser estadístico con formación sólo en matemática; es necesario ampliar su formación para el área de la salud.

En ese sentido, cabe definir estadístico como la persona que realiza análisis estadísticas de un proyecto. Así tendremos estadísticos ocasionales, que conocen los conceptos básicos del área, pero que raramente analizan datos, y estadísticos expertos, capacitados por cursos especializados de epidemiología y estadística y que se dedican al estudio y al uso de la estadística en el área de la salud. Los programas de estadística disponibles comercialmente para computadoras permiten que las personas con poca experiencia analicen datos estadísticos. Basta con tener una planilla con datos, que las computadoras producirán resultados.

Un análisis realizado sin la comprensión profunda de los fundamentos de la estadística se torna preocupante. Curran-Everett, Taylor y Kafadar<sup>36</sup> critican el enfoque de la estadística en cursos de graduación y escuelas médicas que dan énfasis a métodos y descuidan la enseñanza de los fundamentos básicos del área. En el artículo *Fundamental concepts in statistics: elucidation and illustration*, los autores revisan los fundamentos de la estadística y enfocan temas como estimativas de incertidumbres sobre parámetros poblacionales, significancia estadística y limitaciones de la estadística. Escrito de forma objetiva y resumida, se recomienda a los que quieren revisar o comprender mejor el significado de las fórmulas estadísticas y sus aplicaciones.

## Aspectos éticos

La Resolución CNS 466/12, al inciso III-2, advierte: *Las investigaciones, en cualquier área del conocimiento con seres humanos, deberán observar las siguientes exigencias: a) ser adecuada a los principios científicos que la justifican y con posibilidades concretas de responder a incertidumbres*<sup>29</sup>. Es en ese supuesto ético que se apoyará el rigor del método científico, así como los análisis estadísticos.

Las pruebas de hipótesis cargan consigo un proceso complejo de desarrollo que no admite error. La prueba de la hipótesis nula debe resultar una de dos palabras antagónicas: acepta o rechaza. Esas palabras indican que una teoría se opone a otra y que solamente una de ellas representa la verdad científica acepta en el momento. Sin embargo, cuando el tamaño de la muestra es pequeño, la prueba no indica resultado preciso, eso es, no rechaza, sino tampoco puede aceptar, lo que torna imposible concluir. Tal situación adversa puede ser evitada con el cálculo adecuado *a priori* del tamaño de la muestra.

Sin embargo, si el tamaño de la muestra no puede ser determinado, no es ético realizar el trabajo, pues implicaría someter seres humanos a riesgos innecesarios. Y es justamente a causa de esa preocupación que el análisis del CEI debe, de hecho, ser rígido en el sentido de verificar si todas las exigencias ético-normativas estarán siendo atendidas por determinada investigación. Eso porque el CEI es corresponsable ético por la investigación, u cualquier fallo no identificado en el estudio recae sobre el comité, sea por haber sido incapaz de identificar inconsistencias metodológicas en un estudio, sea por aprobar un trabajo que no presenta condiciones de responder a la cuestión de la investigación.

Al aprobar un proyecto, el CEI declara al investigador y a la comunidad científica la conformidad del trabajo con las normas que definen lo que es éticamente admisible en estudios realizados en el país. De esa forma, el comité asume la responsabilidad de haber cuidado para que solamente ocurran los errores inevitables, certificando que todo el esfuerzo fue realizado para que la población-objetivo no sufra daños.

En Brasil, la Resolución CNS 466/12, en su inciso III-3, determina que *las investigaciones deben utilizar los métodos adecuados para responder a las cuestiones estudiadas, especificándolos, sea la investigación cualitativa, cuantitativa o cuali-cuantitativa*<sup>29</sup>. Además de clasificar los tipos de investigación, la norma confiere a los CEIs la responsabilidad

de identificar el método adecuado para responder a la cuestión que orienta el estudio. En ese contexto, se torna fundamental delegar a los CEIs la tarea de analizar el diseño de la investigación, considerando especialmente los parámetros estadísticos, ya que es la herramienta analítica básica de la investigación cuantitativa.

Hay proyectos de investigación que describen ambiguamente el análisis estadístico. He aquí un ejemplo. Las variables cuantitativas serán probadas a través de pruebas paramétricas o, cuando no aplicable, por pruebas no paramétricas. Las pruebas chi-cuadrado serán utilizadas para las variables cualitativas. El error alfa esperado es el 5%. El programa estadístico será el SPSS 20.0. Su descripción nada dice de importante. Es como si el investigador estuviera solicitando al CEI un cheque no cumplimentado y firmado, para que posteriormente los valores fueran cumplimentados con el producto disponible.

A continuación, ejemplificamos la descripción estadística objetiva, suponiendo la prueba de hipótesis sobre tabaquismo como factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Una descripción estadística objetiva sería algo semejante a: *el cáncer de pulmón será la variable dependiente y el tabaquismo, la variable independiente. Será utilizada la prueba chi-cuadrado para probar la independencia de los datos. La relación entre fumar y tener cáncer por fumar y no tener cáncer se hará por razones de posibilidades (odds ratio).* Conforme la delineación de la investigación hay necesidad de ajustes de otras variables: *los ajustes se harán a través de regresión logística con las variables alcoholismo, exposición al asbesto y género.* En ese caso, las variables incluidas en el análisis fueron mencionadas en los objetivos secundarios. La objetividad de la descripción estadística demuestra cuánto el investigador está situado en la hipótesis que está investigando. La elección de las variables fue resultado de estudio minucioso de la literatura y se incluyeron en el estudio por formar parte de una teoría desarrollada por el investigador.

Vamos a ejemplificar la descripción estadística subjetiva de las pruebas estadísticas con las mismas variables del ejemplo anterior, pero con adición de otras que podrían constituir un resultado interesante. Ahora el estadístico utilizará el cáncer de pulmón como variable dependiente y hará análisis bivia- rias de todas las demás variables como variables independientes. A partir de los resultados, irá formular la hipótesis, pues las variables que resultaren

$p < 0,05$  se tornarán factor de riesgo. En ese ejemplo, las variables fueron listadas con la expectativa de que alguna resulte  $p < 0,05$ .

El error alfa proporciona que la adición del número de variables analizadas aumente la probabilidad de que alguna resulte en  $p$  esperado. Ese estudio no tiene el poder de concluir sobre factor de riesgo, pues no pasa de un estudio descriptivo, y lo más que se puede producir es una hipótesis que necesitará otro estudio específico para probarla. En ese modelo, llamado de “cruce de datos”, el investigador tendrá libertad de elegir las variables que juzga más interesantes para elaborar el artículo que va a someter a la publicación, lo que constituye sesgo de estadística. Así, si el texto se aprueba, cualquier resultado tendrá el endoso ético del CEI. El trabajo de Haas<sup>37</sup> enfoca más profundamente ese tema.

Los CEIs tienen limitaciones que los imposibilitan analizar los datos. De esa manera, no hay como identificar si los análisis fueron evaluados de acuerdo con los supuestos de las pruebas y la elección fue adecuada. Pero los CEIs tienen poderes para juzgar a adecuación del plan de proyecto de investigación y verificar, al final, si lo ejecutado ha correspondido a lo planificado. Estudios de May<sup>1</sup>, en 1975, y Altman<sup>9</sup>, en 1981, muestran la importancia de la estructura del proyecto de investigación para la ética, defendiendo la presencia de estadísticos experimentados en los CEIs.

May se basa en el principio de que la garantía primaria de protección de los sujetos de investigación contra riesgos innecesarios y abusos ocurre en la revisión, antes de empezar la investigación. Así, la aprobación del proyecto de investigación depende de la aprobación de la descripción estadística. En 1994, trece años después de la publicación del trabajo de Altman<sup>9</sup>, se verificó que la falta de juzgamiento estadístico de las investigaciones todavía seguía en Inglaterra.

En el mismo año, el propio Altman<sup>38</sup>, en un editorial publicado en el British Medical Journal con el título “The scandal of poor medical research”, volvía a abordar el tema. Sin embargo, sólo 10 años más tarde, en 2004, el estadístico fue incluido en la regulación para la composición de los comités de ética en investigaciones en el Reino Unido por el National Research Ethics Service (NRES)<sup>39,40</sup>.

Por otro lado, en Brasil, la Resolución CNS 466/12 parece contemplar el análisis estadístico en

la alinea 9 del inciso X-3: *una vez aprobado el proyecto, el CEI, o la Conep, en el caso que actúa como CEI o en el ejercicio de su competencia originaria, pasa a ser corresponsable en lo que respecta a los aspectos éticos de la investigación*<sup>29</sup>. Se comprende, de ese texto, que los CEIs deben reunir argumentos suficientes para justificar la aprobación de los proyectos de investigación y, con eso, su responsabilidad el igual a la del investigador en lo que respecta los análisis estadísticos citadas en el proyecto. Se deduce que la conclusión lógica de que el fallo del CEI de reunir argumentos para defender el proyecto de investigación implica no aprobación del proyecto. Sin embargo, se autoriza el funcionamiento de comités que no disponen de asesores estadísticos, lo que puede perjudicar la debida evaluación y aprobación del proyecto de investigación.

Por otro lado, como la actividad de los participantes de los CEI es voluntaria, difícilmente se lograría que todos los comités contaran con estadísticos experimentados para evaluar todos los proyectos de investigación, incluso teniendo en cuenta el carácter multidisciplinario previsto en su composición. La dificultad de contar con estadísticos en los CEI, así como la posible sobrecarga de trabajo de esos profesionales, una vez que son los más bien capacitados para analizar aspectos esenciales de una miríada de proyectos, muestra que la discusión de la propuesta necesita ser profundizada, a fin de que se puedan encontrar soluciones viables a todo el sistema CEI/Conep.

*Ante tal dificultad y del no establecimiento de normas específicas para el análisis estadístico de los proyectos de investigación contemplados en la Resolución CNS 466/12*<sup>29</sup>, hay comités que acaban evaluando con mayor o menor rigor los estudios con pruebas estadísticas, lo que abre la posibilidad, por ejemplo, de agencias de investigaciones e investigadores envíen los ensayos clínicos a los CEIs más flexibles. Considerando tales problemas no previstos, podría ser útil establecer una guía para análisis de los aspectos estadísticos de los proyectos sometidos a la evaluación ética. Así, con el fin de disminuir diferencias entre los CEIs cuanto a los criterios de evaluaciones, se propone una guía con orientaciones básicas acerca de los ítems necesarios al análisis de la estadística en proyectos de investigación cuantitativos, conforme descritos en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Ítems básicos necesarios a los análisis estadísticos en proyectos de investigación

1. <i>Laguna del conocimiento – lo que la ciencia desconoce</i>
2. <i>Proposición del trabajo – lo que el trabajo propone conocer</i>
3. <i>Verificación de los supuestos para aplicación de las pruebas estadísticas</i> <i>a. Objetivos – listado de la proposición del trabajo</i> <i>b. Prueba de hipótesis – situación en la cual el investigador propone una solución a un problema de investigación</i> <i>c. Delineación</i> <i>d. Delimitación de la muestra (inclusión y exclusión)</i> <i>e. Muestreo y/o aleatorización</i> <i>f. Controles</i> <i>g. Cegamiento</i> <i>h. Placebo</i>
4. <i>Explicitación del error alfa</i>
5. <i>Explicitación del error beta</i>
6. <i>Cálculo demostrativo del tamaño de la muestra</i>
7. <i>Variables que van a componer la prueba de hipótesis. Variable dependiente y variables independientes</i>
8. <i>Pruebas estadísticas posibles a la prueba de hipótesis</i>
9. <i>Variables descriptivas relacionadas con los objetivos y pruebas estadísticas propuestas</i>
10. <i>Criterio estadístico para cerrar (en los casos de ensayos clínicos en que las diferencias son tales, que continuar el experimento en detrimento de un grupo deja de ser ético)</i>

Además, en lo respecta a la responsabilidad ética de los CEIs, es importante considerar que, así como la Conep, los comités son instancias cuyo poder emana directamente del CNS, el más alto foro de control social de la salud. Por consiguiente, la responsabilidad ética de los CEIs y de la Conep en la apreciación de los protocolos de investigación extrapola la dimensión normativa, revistiéndose del carácter ético que mueve el espíritu democrático modelador de la Constitución Federal.

Además de las instancias del sistema CEI/Conep, también es necesario tener en cuenta que la

responsabilidad ética por los estudios es compartida *a posteriori* por los periódicos científicos, cuyos revisores evalúan el recorte metodológico de las investigaciones relatadas en artículos científicos sometidos a publicación. En general, los periódicos adoptan reglas rígidas en el análisis del método científico de los trabajos, una vez que su credibilidad está directamente relacionada con ese rigor. Así, desempeñan el papel de guardianes de la calidad de los estudios<sup>9</sup>.

Cabe señalar, sin embargo, que, aunque sea frustrante al investigador comprobar que su proyecto fue rechazado por las revistas científicas por fallo metodológico, la constatación de irregularidad por los CEIs, en la fase de proyecto, permite prevenir los efectos de la exposición de los participantes a los riesgos del experimento, ya que las publicaciones científicas nada pueden hacer para proteger el sujeto de la investigación. En esa fase, la mejor forma de evaluación de la experiencia y del rigor estadístico parece ser la objetividad de la descripción estadística.

Así, cuanto más objetiva y detallada la descripción, más preciso podrá ser el análisis. Si no existe descriptivo detallado, cualquier resultado será posible. En lo que respecta a las garantías a los participantes, es preferible el CEI detectar errores metodológicos en la fase de proyecto, evitando así daños a los sujetos de la investigación, a tener los trabajos no publicados por las revistas con el argumento de errores metodológicos. En ese caso, además de rechazar el trabajo, cabe reprobación adicional al equipo que realizó la investigación, con extensión a los evaluadores del sistema CEI/Conep, porque, conforme el inciso VII-4 de la Resolución CNS 466/2012: *La revisión ética de los proyectos de investigación con seres humanos deberá ser asociada a su análisis científico*<sup>29</sup>.

Hay que mencionar la idea prometedora de la investigación reproducible, desarrollada por Christopher Gandrud en el libro *Reproducible research with R and RStudio*,<sup>41</sup> que puede resultar mejor solución que la propuesta en este artículo; pero, habrá un largo camino a recorrer hasta que se lo acepte por la comunidad científica. Ese autor compara las publicaciones de los trabajos científicos actuales con propagandas. Para él, la investigación consiste en proporcionar a los investigadores independientes del ambiente computacional, del código y de los datos que produjeron los resultados, de forma que sea posible reproducir el trabajo y perfeccionarlo. Actualmente, existen herramientas que tornan esa idea factible, como el programa R<sup>42</sup>, utilizado en grandes universidades y por investigadores de todo el mundo, junto con el RStudio<sup>43</sup>, que incorpora re-

ursos para facilitar el manejo del R, los lenguajes LaTeX<sup>44</sup> o Markdown<sup>45</sup>, con el *package knitr*<sup>46</sup>, todos están disponibles de forma gratuita por Internet. Sin embargo, problemas éticos y de derechos autorales todavía necesitan ser discutidos y normalizados antes de implantarse.

Las investigaciones reproductivas conforme el modelo expuesto evitaría gran parte de los problemas discutidos en este artículo, y serían capaces de identificar situaciones éticas o de trampa estadística imposibles de detectarse sin un reanálisis. Cuando no se muestra el análisis estadístico el resultado se torna una cuestión de fe, sin embargo, presentándola se torna una cuestión técnica. Como ejemplo de la cuestión ética sobre prueba de regresión múltiple, destacamos el capítulo 15.5 del libro “Estadística: teoría y aplicaciones – usando el Microsoft Excel”, de Levine, Stephan, Krehbiel y Berenson:

*...hay un comportamiento fuera de los estándares éticos cuando uno utiliza el análisis de regresión múltiple e intencionalmente deja de remover de la evaluación variables que presentan una elevada colinealidad con otras variables independientes, o intencionalmente deja de utilizar otros métodos que no la regresión de los mínimos cuadrados cuando los supuestos necesarios para la regresión de los mínimos cuadrados son severamente violados*<sup>47</sup>.

La disponibilidad de los datos y códigos de análisis como propuesto en las investigaciones reproductivas sería un gran avance para la ciencia, pero no resolvería la cuestión de la falsificación de los datos brutos. Sin embargo, la transparencia para la comunidad científica junto con la publicación sería un acto ético de respeto a los seres humanos y reduciría el peso que tienen hoy el CEI y las revistas científicas, pero sin eliminar sus responsabilidades.

## Consideraciones finales

Siendo la estadística un componente de la investigación, hay que admitir su relación con la ética. Se considera éticamente adecuado el proyecto de investigación completo, objetivo, que responde a las cuestiones de investigaciones cuando aprobado por un comité de ética competente. El error resultante de una investigación científica adecuada sólo se justifica éticamente cuando el método científico fue aprobado *a priori* y ejecutado en su totalidad e integridad.

El método científico aplicado a los estudios cuantitativos en seres humanos utiliza la teoría de

la probabilidad a través de la estadística. En esos trabajos, la estadística es instrumento vital para la aplicación de la ética en investigación, especialmente en los ensayos clínicos, por su potencialidad de producción de daño. Por consiguiente, no hay como separar, en el ámbito de los CEIs, el análisis ético de la estadística en los proyectos de investigación cuantitativos. Descripciones estadísticas incompletas, equivocadas o ambiguas no atienden a las exigencias de aprobación. Es importante, entonces, que

los CEIs, así como la Conep, no dejen de proceder a la adecuada evaluación de los aspectos estadísticos de los estudios.

El instrumento de control de un proyecto de investigación estadísticamente bien elaborado puede ser diferente de lo propuesto en este trabajo, pero la supervisión y el monitoreo se hacen necesarios y deben ser aplicados. De lo contrario, la normalización ética de la investigación en Brasil no alcanzará integralmente su objetivo.

## Referências

1. May WW. The composition and function of ethical committees. *J Med Ethics*. 1975 fev;1(1):23-9.
2. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: VII-Interpreting results. *Br Med J*. 1980;281(6.255):1.612-4.
3. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: VI-Presentation of results. *Br Med J*. 1980;281(6.254):1.542-4.
4. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: V-Analysing data. *Br Med J*. 1980;281(6.253):1.473-5.
5. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: collecting and screening data. *Br Med J*. 1980;281(6.252):1.399-401.
6. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III-How large a sample? *Br Med J*. 1980;281(6.251):1.336-8.
7. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: study design. *Br Med J*. 1980;281(6.250):1.267-9.
8. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: misuse of statistics is unethical. *Br Med J*. 1980;281(6.249):1.182-4.
9. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: VIII-Improving the quality of statistics in medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6.257):44-7.
10. Gilbert JP, McPeck B, Mosteller F. Statistics and ethics in surgery and anesthesia. *Science*. 1977;198(4.318):684-9.
11. Rathnam A. TAPVC vital statistics: ethics and moral values. *Am Heart J*. 1977;93(5):676.
12. Clarke MR. Statistics and ethics in medical research. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6.262):480.
13. Dobbing J. Statistics and ethics in medical research. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6.268):990.
14. Zander LI. The place of confinement: a question of statistics or ethics?. *J Med Ethics*. 1981;7(3):125-7.
15. Kulcar Z, Hrabak-Zerjavic V. [The ethics of medical statistics]. *Lijec Vjesn*. 1983;105(11-12):488-90.
16. Yates FE. Contribution of statistics to ethics of science. *Am J Physiol*. 1983 ;244(1):R3-5.
17. Browner WS. Ethics, statistics, and technology assessment: the use of a stopping rule and an independent policy and data monitoring board in a cohort study of perioperative cardiac morbidity. The study of Perioperative Ischemia Research Group. *Clin Res*. 1991;39(1):7-12.
18. Royall RM, Bartlett RH, Cornell RG, Byar DP, Dupont WD, Levine RJ *et al*. Ethics and statistics in randomized clinical trials. *Stat Sci*. 1991;6(1):52-88.
19. Anez MS, Canelon FM. [Research, publications, statistics and ethics]. *G E N*. 1992;46(4):328-30.
20. Perel ML. Ethics and the three faces of statistics. *Implant Dent*. 1998;7(4):249-50.
21. DeMets DL. Statistics and ethics in medical research. *Sci Eng Ethics*. 1999 jan;5(1):97-117.
22. Gasko R. [Discussion of the article by T. Haas "Ethics and statistics – difficult approaches to data"]. *Cas Lek Cesk*. 2000;139(19):607
23. Haas T. [Ethics and statistics: difficult approaches to data]. *Cas Lek Cesk*. 2000;139(3):88-94.
24. Upshur RE. The ethics of alpha: reflections on statistics, evidence and values in medicine. *Theor Med Bioeth*. 2001;22(6):565-76.
25. Scheen AJ. Clinical study of the month. Premature interruption of ASCOT and CARDS clinical trials of cardiovascular prevention with atorvastatin in patients with arterial hypertension or diabetes mellitus: compromise between ethics and statistics in evidence-based medicine. *Rev Med Liege*. 2003;58(9):585-90.
26. Cassel CK. Statistics and ethics: models for strengthening protection of human subjects in clinical research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(52):22.037-8.
27. Pitak-Arnop P. Statistics or ethics? Decision to treat drooling. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(3):315.
28. Abhaya I. Basic of medical studies. In: Press C, editor. *Medical biostatistics*. 3ª ed. Londres: Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2013. p. 54-61.
29. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes

- e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. CNS; 2012 [acesso 20 out 2013]. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
30. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS de, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cir Bras*. [Internet]. 2005 [acesso nov 2014];20(Supl. 2):2-9. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>
  31. Upton G, Cook I. *Oxford dictionary of statistics*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2006. Statistics; p. 408.
  32. Organização Mundial da Saúde. Divisão de Saúde Mental. Grupo WHOQOL no Brasil. WHOQOL – abreviado. In: Fleck MPA, coordenador. *Instrumentos de avaliação da qualidade: versão em português*. [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998 [acesso 1º nov 2013]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/breve.PDF>
  33. Cassel CK. Statistics and ethics: models for strengthening protection of human subjects in clinical research. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(52):22.037-8.
  34. Gross J, Ligges U. *Nortest: tests for normality version 1.0-2*. [Internet]. 2012 [acesso 1º nov 2013]. Disponível: <http://CRAN.R-project.org/package=nortest>
  35. Gore SM, Jones IG, Rytter EC. Misuse of statistical methods: critical assessment of articles in *BMJ* from January to March 1976. *Br Med J*. 1977;1:85-7.
  36. Curran-Everett D, Taylor S, Kafadar K. Fundamental concepts in statistics: elucidation and illustration. *Journal of Applied Physiology*. 1998;85(3):775-86.
  37. Haas T. [Ethics and statistics: difficult approaches to data]. *Cas Lek Cesk*. 2000;139(3):88-94.
  38. Altman DG. The scandal of poor medical research. *Br Med J*. [Internet]. 1994 [acesso nov 2014];308(6.924):283-4. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2539276/pdf/bmj00425-0005.pdf>
  39. National Research Ethics Service. Health Research Authority. [Internet]. London: NHS/HRA; [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://www.nres.nhs.uk>
  40. RECs in the News. 2009 jun;(57). Disponível: <http://www.nres.nhs.uk/search/?q=statistics>
  41. Gandrud C. *Reproducible research with R and RStudio*. Boca Raton: CRC Press; 2014. p. 3-16.
  42. R Foundation for Statistical Computing. *The R Project for Statistical Computing*. [Internet]. Version 3.0.3. 6 mar 2014 [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://www.r-project.org>
  43. RStudio Inc. *RStudio*. [Internet]. Boston: RStudio; 2014 [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://www.rstudio.com>
  44. LaTeX Project. *LaTeX: a document preparation system*. [Internet]. 2008 [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://www.latex-project.org>
  45. Fireball D. *Markdown*. [Internet]. Version 1.0.1. 17 feb 2004 [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://daringfireball.net/projects/markdown>
  46. Yihui Xie. *Knitr: elegant, flexible and fast dynamic report generation with R*. [Internet]. 2011 [acesso 15 ago 2014]. Disponível: <http://yihui.name/knitr>
  47. Levine DM, Stephan DF, Krehbiel TC, Berenson ML. *Estatística: teoria e aplicações. Usando o Microsoft Excel em português*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Gen/LTC; 2012. p. 604.

### Agradecimentos

Agradeço à Dra. Ana Maria Camargo, Dra. Ana Paula Delamare, Dr. Antonio Bangel, Sra. Glauca Gomes, Sra. Isoldi Chies, Dr. José Ferreira Machado, Dra. Luciane Bizzi, Dra. Maria Helena Wagner Rossi, Dra. Margharet Borella, Dra. Marlene Branca Solio, Dr. Paulo Cesar Nodari e Dr. Petronio Fagundes de Oliveira Filho, pelas numerosas horas de discussões éticas de análises de projetos de pesquisa. Agradeço ao Dr. André Leite, Dr. Clayton de Macedo e Dra. Liliana Zugno Filippini Spiandorello, pela revisão final do texto.

Recebido: 19.11.2013

Revisado: 18. 3.2014

Aprovado: 18.10.2014