

Tipos de estudos e delineamento da pesquisa

Ensaio clínico



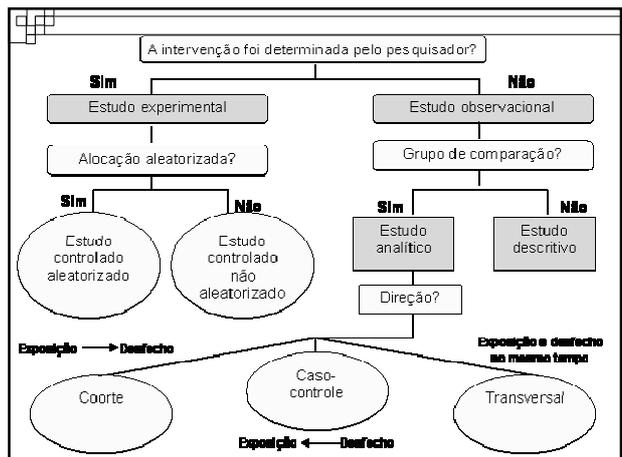
Conteúdo

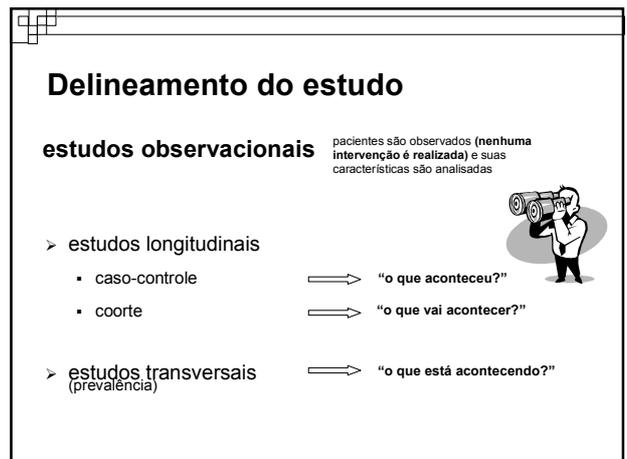
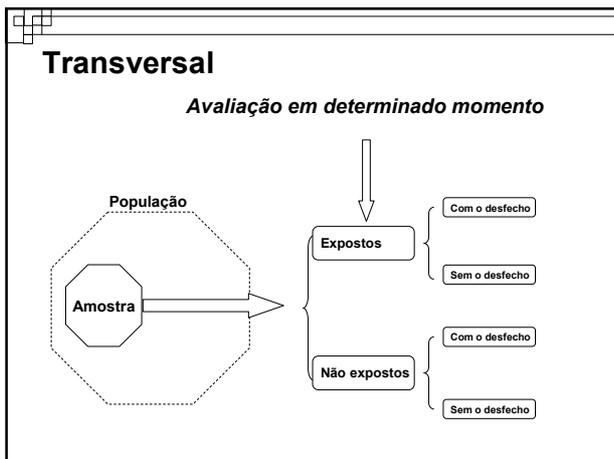
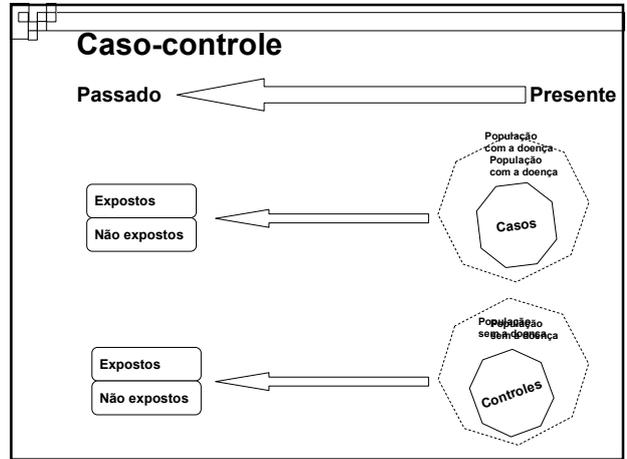
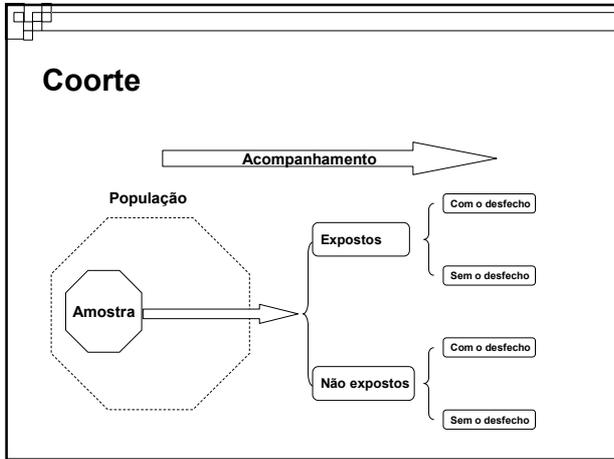
- Desenhos básicos na pesquisa clínica e epidemiológica
 - Ensaio clínico
- Validade
- Erro aleatório e sistemático
- Questões éticas
- Relato de ensaios clínicos e avaliação
 - Consort

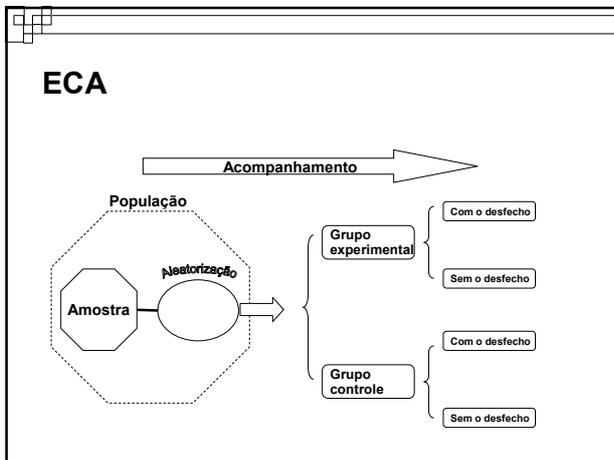


Desenhos básicos na pesquisa clínica e epidemiológica

- Coorte
- Caso-controle
- Transversal
- Ensaio clínico



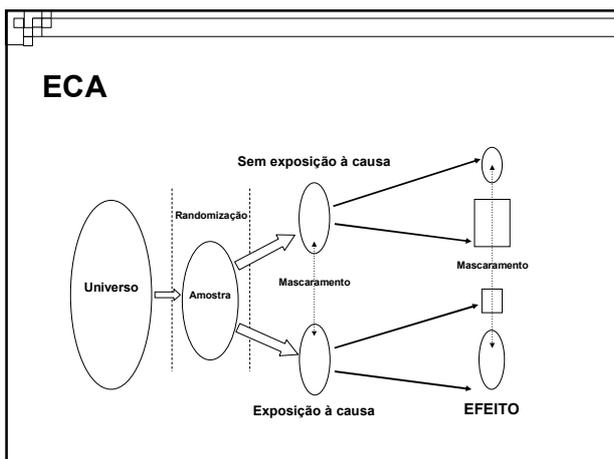




Ensaio controlado aleatorizado (ECA)



- Em inglês: *RCT = Randomized Controlled Trial*
- No planejamento do desenho clássico, as etapas são
 - seleção da amostra da população, com estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão (aumentar a homogeneidade dos ptes)
 - definição das variáveis de base
 - aleatorização
 - aplicação mascarada das intervenções, se possível
 - acompanhamento dos grupos
 - avaliação mascarada dos desfechos clínicos, se possível



ECA

- Vantagens
 - Reduz risco de viés (amostragem, confundimento)
 - Boa definição das características iniciais da amostra
 - Segue a direção temporal dos eventos
 - Permite o mascaramento
 - Causa definida pelo pesquisador

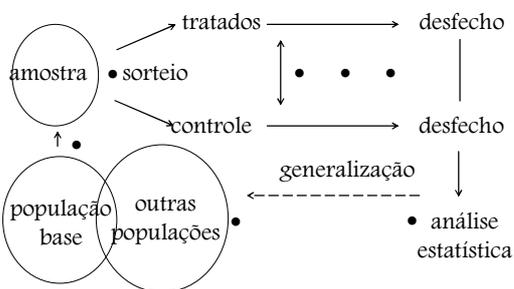
ECA

■ Desvantagens

- Aspectos éticos
- Dificuldade de generalização (muito controlada)
- Pode ser impraticável
- Caro e trabalhoso
- Risco de perdas de casos/controles (não aderência)

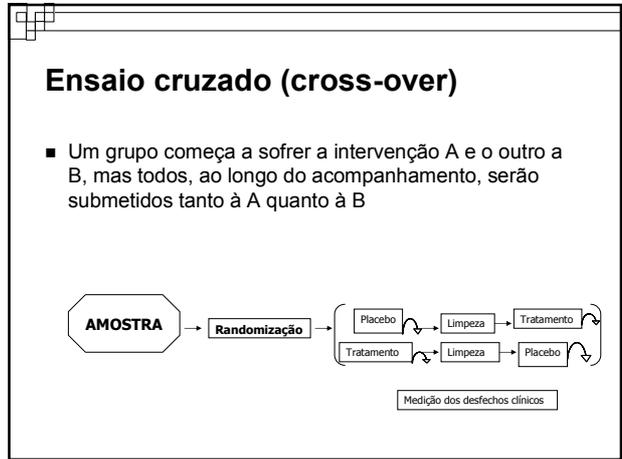
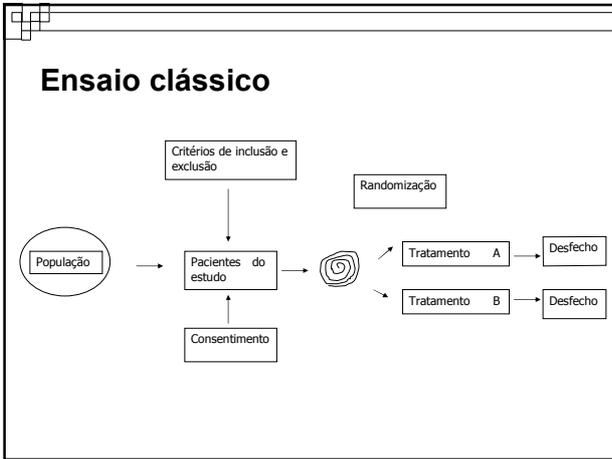
Desenho	ENSAIO CLÍNICO	COORTE	CASO-CONTROLE	TRANSVERSAL
Característica				
Pesquisador	Faz a exposição	Observa exposição	Observa exposição	Observa exposição
Referência temporal	Longitudinal	Longitudinal	Longitudinal	Transversal
Ponto de partida	Exposição	Exposição	Desfecho	Exposição e Desfecho
Avaliação	Desfecho	Desfecho	Exposição	Exposição e Desfecho
Aplicabilidade	Tratamento Prevenção Causalidade (etiologia)	Prognóstico Diagnóstico (acurácia) Quadro clínico (evolução) Causalidade (etiologia) Risco/Incidência	Diagnóstico (acurácia) Causalidade (etiologia) Fatores de risco	Prevalência Diagnóstico (acurácia)

Vícios potenciais nos ECA

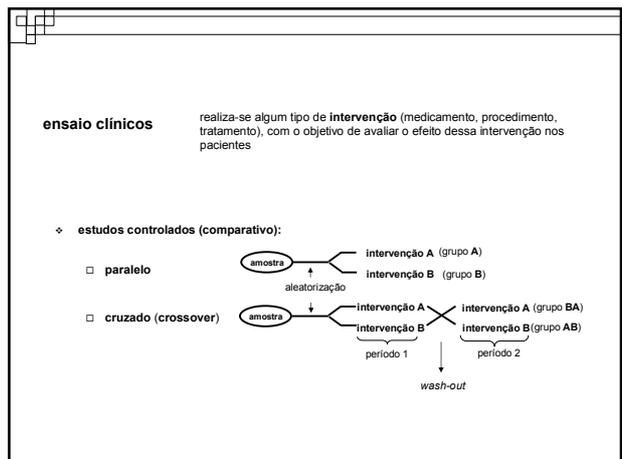


Vícios potenciais nos ECA

- a amostra realmente representa a população base?
- o sorteio garantiu a semelhança entre os grupos?
- houve migração de pacientes entre os grupos?
- os pacientes aderiram à intervenção?
- houve perdas e abandonos durante o seguimento?
- os resultados poderiam ter acontecido?
- para que pessoas os resultados se aplicam?



- ### Ensaio cruzado (cross-over)
- Vantagens**
 - Amostra menor, em eventos raros
 - Mais barato
 - Menos perdas
 - Desvantagens**
 - Possibilidade de co-intervenção
 - Exigência de período de limpeza
 - Diferença das condições antes e depois
 - Dificuldade de avaliação mascarada dos resultados



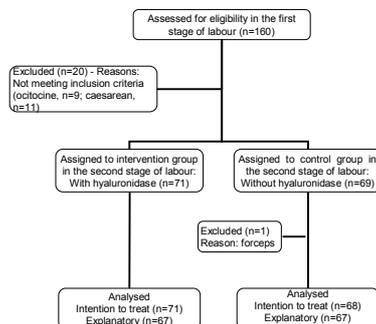
Ensaio pragmático

- Ensaio conduzido em condições menos rígidas, mais próximas da realidade clínica, ou seja, das condições encontradas na prática
- Análise inclui os pacientes que não aderiram ao tratamento ou que não receberam a intervenção
- Incorporam uma população mais heterogênea de pacientes
- Na abordagem pragmática a ênfase é na validade externa, enquanto que na abordagem explanatória, a ênfase está na validade interna

ECA - tipo de análise

- Análise explanatória (ensaios clássicos)
- Análise por intenção de tratar (ITT) (ensaios pragmáticos)

Exemplo



Fases do ensaio clínico (n crescente)

- **Fase I**
 - Avalia a resposta biológica de indivíduos à droga
 - Segurança e tolerabilidade
 - Indivíduos saudáveis
- **Fase II**
 - Avalia a dose necessária para o tratamento
 - Eficácia e segurança
 - Indivíduos saudáveis
- **Fase III**
 - Comprova eficácia
 - Indivíduos doentes
- **Fase IV**
 - Comprova segurança
 - Efetividade em condições de uso
 - Indivíduos doentes

Validade dos estudos

- Ausência ou minimização de erro (*viés, bias*)
 - Aleatório
 - Sistemático
- Grau que o estudo atinge de conclusão correta
- Viés → possibilidade de conclusão incorreta (inválida)
- Interpretação de qualquer estudo → avaliação de vieses que poderiam afetar os resultados

Validade interna

- Considera se
 - o desenho da pesquisa é adequado para responder à questão do estudo
 - possui qualidade metodológica, incluindo a análise estatística
 - os resultados refletem de modo acurado a real situação da população de estudo (resultados corretos para a população estudada)

Validade externa

- Considera se
 - os resultados válidos são aplicáveis à população alvo e a outras populações ou situações (generalização)
- Validade interna → **pré-requisito** para validade externa

Erro aleatório

- Atribuído ao acaso (chance não controlável) ou à ignorância do pesquisador
 - no planejamento da pesquisa
- Principais componentes
 - seleção dos sujeitos → amostragem
 - análise estatística dos resultados

Erro sistemático

- Distorção dos resultados
 - pode estar presente em qualquer investigação
 - estudos observacionais
 - ausência de aleatorização
 - alguns autores (ex.: Sackett DL. J Chron Dis 1979;32:51-63t)
 - mais de 30 vieses

Viés (*bias*)

- de seleção (*selection bias*)
- de informação, aferição ou classificação (*information bias*)
- de confundimento - variáveis de confusão (*confounding*)
 - às vezes difícil distinguir
 - quase sempre → não possível quantificar
- Importante: Como minimizar o viés?
 - como o viés teria influenciado os resultados?
 - associação mais forte ou mais fraca?

Viés de seleção

- Procedimentos utilizados para seleção de indivíduos na investigação
 - Estimativa de efeito diferente da que seria obtida na população-alvo (relação exposição-desfecho difere entre participantes e não-participantes)
 - voluntários
 - pacientes referidos para serviços médicos
 - controles hospitalares

Viés de informação

- Erro de classificação dos indivíduos quanto à exposição ou desfecho
- Erro na aferição da exposição ou desfecho
- Fonte de dados
 - memória do participante
 - prontuários
- Falta de mascaramento na coleta dos dados (entrevistador pode inquirir casos e controles de modo diferente) ou na avaliação do desfecho

Viés de confundimento

- Mistura de efeitos
 - estimativa do efeito do fator estudado misturado com efeito de outro fator
- Distorção dos resultados
 - superestimação ou subestimação de um efeito (depende da direção das associações da variável de confusão com a exposição e o desfecho)
- Problema mais quantitativo do que qualitativo
 - importa o quanto de *confounding*

Controle de variável de confusão

- Desenho
 - Aleatorização
 - apenas em estudos experimentais
 - Restrição
 - restringe número de indivíduos elegíveis
 - limita generalização
 - Pareamento (emparelhamento ou *matching*)
 - aumenta custos (ex.: sexo, idade, paridade)

Controle de variável de confusão

- Análise
 - Estratificação
 - difícil quando há muitas variáveis de confusão
 - Análise multivariada
 - muitas variáveis de confusão

Questões éticas nos ensaios clínicos

- Submissão ao comitê de ética
- Consentimento livre e esclarecido
- Análise intermediária
 - encerrar se e quando um tratamento for superior
- Protocolo público



CONSORT

■ Consolidate Standards of Reporting Trials

- Recomendações revistas periodicamente para o aperfeiçoamento da qualidade dos relatos dos ensaios clínicos
- Inclui a lista de controle (*checklist*) e um ordinograma (*flowchart*)

www.consort-statement.org