

2

Planejamento de Pesquisa

ESQUEMA DO CAPÍTULO

2.1 INTRODUÇÃO

2.2 ESTUDO DESCRITIVO

2.3 ESTUDO CASO-CONTROLE

2.4 ESTUDO DE COORTE

2.5 ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

2.6 ESTUDOS COMPARATIVOS

2.1 Introdução

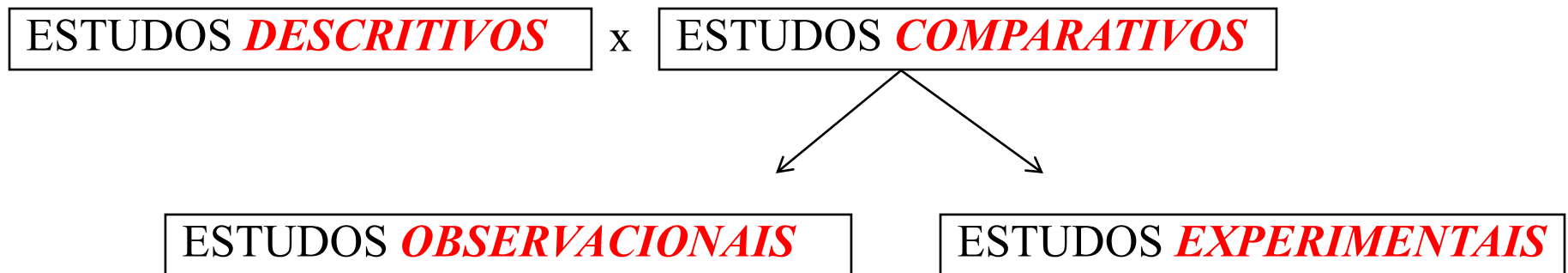
- **Incor diz que safena e droga têm efeito igual**

Uma pesquisa feita pelo Incor, publicada no American Journal of Cardiology e apresentada no 13º Congresso Interamericano de Cardiologia, concluiu que os pacientes com problemas cardíacos submetidos a cirurgias de ponte de safena apresentam uma evolução clínica semelhante a dos pacientes que são tratados com dietas e medicamentos. No entanto, o médico argentino René Favolo, o primeiro a realizar uma operação de ponte de safena no munda, classifica de “confusos” os resultados de pesquisas como a realizada pelo Incor.

- Como desenvolver uma avaliação **crítica** de notícias como esta?
 - Identificação dos **problemas típicos** da pesquisa clínica;
 - Apresentação das **formas básicas** de pesquisa utilizadas na solução desses problemas.

2.1 Introdução (cont.)

Classificação das formas de organização de estudos clínicos:



2.1 Introdução (cont.)

Formas *básicas* de pesquisa:

- Estudos descritivos;
- Estudos caso-controle;
- Estudos do tipo coorte;
- Ensaaios clínicos aleatorizados.

O estudo detalhado dos planejamentos de estudos clínicos é objeto da *epidemiologia*.

2.2 Estudos Descritivos

- Apresentam-se de maneira organizada informações sobre pacientes atendidos em um *serviço* ou
- Organizam, sob uma ótica do profissional da área de saúde, dados produzidos pelas *instituições estatais* de coleta de dados;
- O objetivo é a pura *descrição* de um fato médico;
- Sua principal característica é a *ausência* de um grupo de comparação.

2.2 Estudos Descritivos (cont.)

Estudo de casos:

- Consiste na cuidadosa e minuciosa *descrição* do diagnóstico e da evolução de uma doença de um pequeno número de pacientes, por um ou mais profissionais da área de saúde;
- É o tipo *mais básico* de estudo clínico.

2.2 Estudos Descritivos (cont.)

Exemplo 2.1: Associação entre rubéola e catarata congênita

O oftalmologista N. Gregg, de Sydney, observou, no 1º semestre de 1941, vários recém-nascidos com catarata congênita. As características pouco usuais dos casos o levaram a procurar uma explicação que envolvesse as mães. Verificou que todas haviam sido acometidas de rubéola em uma grande epidemia que havia atingido a Austrália no ano anterior, exatamente durante o primeiro trimestre de gestações. As observações clínicas do Dr. Gregg criaram condições para que várias pesquisas posteriores concluíssem haver associação entre rubéola e o defeitos congênitos, determinando também a *introdução de vacinação de mulheres em idade fértil*.

2.2 Estudos Descritivos (cont.)

Estudo de uma série de casos:

- Arquivos das instituições são utilizados para produzir estudos que apresentam organizadamente resultados de tratamentos de *um grupo* de pacientes;
- Entretanto, tais estudos *não fornecem* informações confiáveis para comparação de tratamentos, nem podem ser a base para opiniões sobre etiologia.

2.2 Estudos Descritivos (cont.)

Exemplo 2.2: Fatores prognósticos em linfomas não-Hodgkin

Os serviços de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e do Centro de Quimioterapia do Hospital Belo Horizonte trataram, de 1977 a dezembro de 1984, 150 pacientes com linfomas agressivos usando o esquema quimioterápico CHOP-BLEO. Os dados foram analisados com vistas a identificação de fatores de prognóstico para a obtenção de remissão completa e maior tempo livre da doença, identificando via análise conjunta dos fatores considerados três fatores independentes: histologia, estágio e existência de sintomas. A partir desses fatores, os pacientes foram *classificados em 18 grupos e a remissão completa variava de 17% a 95,7%.*

2.3 Estudos Caso-Controle

- São estudos *comparativos*, ou seja, a conclusão final é obtida através de comparação entre dois grupos de pacientes;
- São estudos *observacionais*, isto é, o pesquisador não impõe um tratamento, mas tão somente usa os dados produzidos pela história do paciente;
- A *comparação* se faz entre um grupo de pessoas com a doença estudada e um grupo de pessoas sem essa doença;

2.3 Estudos Caso-Controlle (cont.)

- Grupos de casos e de controles podem ser formados de forma *emparelhada* ou de forma *independente*;
- São uma forma de pesquisa *popular*, pela simplicidade e eficiência;
- Através dela, já se verificaram ou confirmaram *associações* entre fatores de risco e vários tipos de doenças;
- Não há dificuldades *éticas* para sua implementação, logo os dados usados são de seres humanos, o que livra o pesquisador de generalizações dos estudos conduzidos em animais;
- Tempo gasto para o estudo é relativamente *baixo*;
- Ideal para doenças *raras*.

2.3 Estudos Caso-Controlle (cont.)

Exemplo 2.4: Fatores de risco de câncer de mama

Um pesquisador da Faculdade de Medicina da UFMG realizou estudo caso-controlle para avaliar a influência de fatores de risco no câncer de mama. Os casos escolhidas foram pacientes portadoras da doença no HC-UFMG, com idade à época entre 25 e 75. Como controle, foram escolhidas pacientes sem a doença, com idade (± 2 anos) e outras características semelhantes. A análise estatística mostrou que a presença de *história familiar na paciente aumenta seu risco em 8,85 vezes.*

2.4 Estudo de Coorte

- O termo *coorte* é usado para designar um grupo de pessoas com determinadas características em *comum* (por exemplo, o ano de nascimento);
- Neste tipo de estudo, *compara-se* uma parte do grupo, exposta ao fator de risco em estudo, com outra, não exposta;
- *Semelhantemente* aos estudos caso-controle, os estudos de coorte:
 - são uma das formas de organização de pesquisa mais *frequentes*, por razões éticas ou práticas;
 - são estudos *comparativos*;
 - também são estudos *observacionais*;

2.4 Estudo de Coorte (cont.)

- *Diferentemente* do estudo caso-controle, um estudo de coorte:
 - *avança* no tempo;
 - coloca ênfase no *fator de risco*;
- *Vantagens*:
 - possibilidade de usar critérios *uniformes*, tanto na identificação da presença ou não do fator de risco, quanto na verificação ou não da doença;
 - *comparabilidade* dos dois grupos pode ser verificada no início do estudo;

2.4 Estudo de Coorte (cont.)

- *Vantagens (cont.):*
 - identificação de variáveis que necessitam *ajuste* na análise de dados;
 - liberdade de *escolher* o que medir e como medir;
 - possibilidade de estimar a magnitude do *risco relativo*;
- *Desvantagens:*
 - são estudos *longos e caros*;
 - em doenças raras, necessita de um número *grande* de pacientes que necessitam ser examinados.

2.4 Estudo de Coorte (cont.)

Exemplo 2.5: Personalidade e desenvolvimento de doença coronariana

Um estudo de coorte para avaliar o possível efeito da personalidade no risco de desenvolvimento de doença coronariana foi conduzido entre 3.154 trabalhadores homens, com idade entre 30 a 59 anos. Os indivíduos foram acompanhados por 8½ anos. Através de entrevista foram classificados em dois tipos de personalidade, A e B, sendo os primeiros mais agressivos, competitivos e ansiosos. Os resultados da Tabela 2.1 indicam que *os percentuais de indivíduos do tipo A que desenvolveram doença coronariana são aproximadamente o dobro dos encontrados no outro grupo.*

2.4 Estudo de Coorte (cont.)

Exemplo 2.5: Personalidade e desenvolvimento de doença coronariana (cont.)

Tabela 2.1: Percentual de indivíduos que desenvolveram doença coronariana segundo faixa de idade e tipo de personalidade

Faixa de idade	Personalidade	
	A	B
39-49	8,9	4,2
50-59	15,9	7,6

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados

- Forma mais *conclusiva* de pesquisa clínica;
- Presença do grupo de controle, com comparabilidade garantida pela alocação *aleatória* dos pacientes aos tratamentos sob análise;
- Realizado com o objetivo de verificar, entre dois tratamentos, qual é o mais *efetivo*;
- São usados quando é *incerto* o valor de uma nova terapia ou quando estão em disputa os méritos de uma terapia existente;
- É a metodologia apropriada para a *comparação* de tratamentos;

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados (cont.)

- Após algum critério de admissão ter sido definido, os pacientes são alocados de maneira *aleatória* ao grupo de controle, que recebe a terapia padrão, ou ao grupo tratamento, que recebe a terapia sendo testada;
- Terminado o experimento, técnicas estatísticas são usadas para se decidir se há ou não *diferença* de eficácia das terapias envolvidas;
- Forma experimental de pesquisa em que o pesquisador *interfere* no curso natural dos acontecimentos, sujeita, portanto, a constrangimentos éticos disciplinados pela convenção de Helsinque;

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados (cont.)

- Uma dificuldade é que o conhecimento do *tratamento* administrado, pelo paciente ou pelo médico, pode influir na evolução da doença, pelo processo de autossugestão (efeito placebo), que traz vícios ao estudo;
- Para *eliminar* o efeito placebo, realiza-se sempre que possível experimentos:
 - cegos, quando um dos dois, o paciente ou o médico, desconhecem o tratamento, ou
 - duplo-cego, quando ambos, paciente e médico, desconhecem o tratamento;

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados (cont.)

Aleatorização:

- Diferenças detectadas serão *realmente* devidas às diferenças na eficácia das terapias;
- Assegura a *comparabilidade* entre os grupos de tratamento e de controle;
- Faz com que os grupos apresentem as mesmas *distribuições* para as características dos indivíduos, conhecidas ou não.
- Elimina *vícios* de seleção;
- Quando o número de pacientes é pequeno, a aleatorização torna os grupos *aproximadamente* comparáveis e é necessário o uso de técnicas de estratificação e de ajuste;

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados (cont.)

Implementação da alocação aleatória:

- Comum o uso de números *aleatórios*, gerados por computador ou lidos de tabelas especiais, como a apresentada na Tabela A1.
- *Exemplo:*
Para se alocar 20 indivíduos (na prática é necessário um número maior de indivíduos) a dois tratamentos (A e B), escolhe-se uma linha e uma coluna da Tab. A1, a partir de onde serão lidos os dígitos 2 a 2 (para representar os indivíduos de 00 a 19), digamos, a partir da 10ª linha, 5ª coluna. Assim, serão alocados ao tratamento A os seguintes indivíduos:
18, 16, 19, 14, 03, 08, 05, 10, 01 e 00.

2.5 Ensaios Clínicos Aleatorizados (cont.)

Tabela A.1: Números aleatórios

Linha	Coluna								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	6640	5245	2410	5929	9395	2375	9430	7560	9704
2	9199	5866	7747	8516	2092	6931	8586	1494	2947
3	7572	3016	3052	9135	7997	6860	5981	9052	6540
4	6003	5876	8380	7513	5443	3572	7010	5784	6023
5	5232	3748	8135	2104	1983	1781	8599	2345	6241
6	6122	5390	4649	6549	6961	6549	7223	1633	7176
7	4747	1480	4225	4401	6765	6691	2028	6770	9680
8	9195	5493	9353	9430	6236	3120	2689	5482	5634
9	2256	8490	9943	1055	6528	3741	1500	3608	7843
10	2803	7471	2884	4722	7652	5732	3118	5662	9370
11	1616	1914	3103	5856	1470	7273	8376	8479	3771
12	4290	2794	6221	8280	5290	4040	6008	4539	7905
13	2848	8528	5328	2664	4510	7935	9752	9831	5280
14	4030	4827	2277	5001	1227	7892	2646	6564	4700
15	2950	8725	4141	3611	5879	1833	8270	8875	4482
16	6707	3274	4461	5435	5601	5900	2606	1132	5006
17	1762	4679	2700	1729	9674	7035	3150	1836	3260
18	6170	1830	6496	1927	6920	4901	3305	4448	1600

2.6 Estudos Comparativos

- Termo *genérico* para designar:
 - Estudos caso-controle;
 - Estudos de coorte e
 - Ensaio clínicos aleatorizados;
- Os dois primeiros são principalmente estudos *etiológicos* (procuram associações entre fatores de risco ambientais ou características pessoais e a doença);
- Podem ser *observacionais*, se não há alocação aleatória aos fatores em estudo (estudos caso-controle e de coorte);
- Podem ser *experimentais*, se há alocação aleatória (ensaio clínicos aleatorizados);

2.6 Estudos Comparativos (cont.)

- *Idealmente*, a comparação de dois tratamentos, A e B , consiste em:
 - Aplicar-se o tratamento A em um *grupo* de indivíduos e medir seu efeito;
 - Aplicar-se o tratamento B no *mesmo grupo* e medir seu efeito;
- A solução prática é a criação de dois grupos tão parecidos quanto *possível*;

2.6 Estudos Comparativos (cont.)

- Confusão de efeitos:
 - Ocorre quando a contribuição de um fator, identificado em uma análise individual, pode ser total ou parcialmente *atribuída* a outro, Figura 2.1;
 - Pode ocorrer em *qualquer* tipo de estudo clínico, incluindo os experimentais;
 - Por exemplo, idade e nível socioeconômico são potenciais fatores de *confusão*;

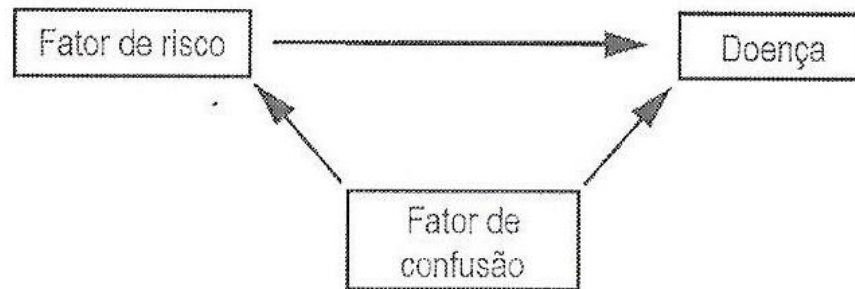


Figura 2.1: Diagrama que ilustra a relação entre fator de confusão, fator de risco e doença

2.6 Estudos Comparativos (cont.)

- Exemplo:

Suponha que a *idade* seja um fator de risco para uma doença em estudo que quer avaliar a associação a uma determinada exposição. Se pessoas expostas são mais velhas que pessoas não expostas, como saber se o efeito observado é realmente devido à exposição ou à idade?