

AUTORES

STEPHEN B. HULLEY, M.D., M.P.H.

*Professor and Chair, Department of Epidemiology and Biostatistics
Director, Clinical and Translational Sciences Training Program
University of California, San Francisco*

STEVEN R. CUMMINGS, M.D.

*Founding Director, San Francisco Coordinating Center
Senior Scientist, California Pacific Medical Center Research Institute
Professor Emeritus, University of California, San Francisco*

WARREN S. BROWNER, M.D., M.P.H.

*Scientific Director, Research Institute
Vice President, Academic Affairs
California Pacific Medical Center
Adjunct Professor, University of California, San Francisco*

DEBORAH G. GRADY, M.D., M.P.H.

*Professor of Epidemiology and Biostatistics, and of Medicine
Director, Women's Health Clinical Research Center
Associate Dean for Clinical and Translational Research
University of California, San Francisco*

THOMAS B. NEWMAN, M.D., M.P.H.

*Professor of Epidemiology and Biostatistics, and of Pediatrics
Chief, Division of Clinical Epidemiology
Attending Physician, Department of Pediatrics
University of California, San Francisco*

STEPHEN B. HULLEY, M.D., M.P.H.

STEVEN R. CUMMINGS, M.D.

WARREN S. BROWNER, M.D., M.P.H.

DEBORAH G. GRADY, M.D., M.P.H.

THOMAS B. NEWMAN, M.D., M.P.H.

Delineando a Pesquisa Clínica

Uma abordagem
epidemiológica

3ª Edição

Tradução:

Michael Schmidt Duncan

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Maria Inês Schmidt

Professora associada do Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Bruce Bartholow Duncan

Professor associado e coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Colaboradores

Álvaro Vigo (Capítulos 5 e 6)

Émerson Barbiero Hernandez (Capítulo 16)

PUCRS/BCE



0.924.591-4



2008

PRESERVE SUA FONTE
DE CONHECIMENTO



ra originalmente publicada sob o título
Designing Clinical Research, 3rd Edition
ISBN 978-0-7817-8210-4

2007 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a Wolters Kluwer business
published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

licações, reações colaterais e programação de dosagens estão precisas nesta obra, mas poderão
mudar com o tempo. Recomenda-se ao leitor sempre consultar a bula da medicação antes
sua administração. Os autores e editoras não se responsabilizam por erros ou omissões ou quaisquer
seqüências advindas da aplicação incorreta de informação contida nesta obra.

pa: *Mário Röbnelt*

paração do original: *Regina Trindade*

itura final: *Heloísa Stefan*

servisão editorial: *Letícia Bispo de Lima*

itoração eletrônica: *Techbooks*

D353 Delineando a pesquisa clínica : uma abordagem epidemiológica
/ Stephen B. Hulley ... [et al.] ; tradução Michael Schmidt
Duncan. - 3. ed. - Porto Alegre : Artmed, 2008.
384 p. ; 25 cm.

ISBN 978-85-363-1361-0

1. Pesquisa clínica. 2. Epidemiologia. I. Hulley, Stephen B.

CDU 001.891:616



Catálogo na Publicação Mônica Ballejo Canto - CRB 10/1023.

servados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
RTMED® EDITORA S.A.

r. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana

040-340 - Porto Alegre - RS

ne: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer
formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web
outros), sem permissão expressa da Editora.

ÃO PAULO

r. Angélica, 1.091 - Higienópolis

227-100 - São Paulo - SP

ne: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

AC 0800 703-3444

APRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

PUCRS - BIBLIOTECA
S: 405905-40
L: 610-72 D353do 10

AUTORES COLABORADORES

Norman Hearst, M.D., M.P.H.

*Professor of Family and Community Medicine, and of Epidemiology and Biostatistics
Attending Physician, Department of Family and Community Medicine
University of California, San Francisco*

Michael A. Kohn, M.D., M.P.P.

*Associate Clinical Professor of Epidemiology and Biostatistics
Director, Data Management Consulting Services
Clinical and Translational Sciences Institute
University of California, San Francisco*

Bernard Lo, M.D.

*Professor and Director, Program in Medical Ethics
Attending Physician, Department of Medicine, UCSF Medical Center
University of California, San Francisco*

Jeffrey N. Martin, M.D., M.P.H.

*Associate Professor of Epidemiology and Biostatistics, and of Medicine
Director, Training in Clinical Research Program
Attending Physician, Department of Medicine, San Francisco General Hospital
University of California, San Francisco*

Thomas E. Novotny, M.D., M.P.H.

*Professor in Residence, Epidemiology and Biostatistics
Director, International Programs, School of Medicine
University of California, San Francisco*

1

Introdução: Anatomia e Fisiologia da Pesquisa Clínica

Stephen B. Hulley, Thomas B. Newman
e Steven R. Cummings

Este capítulo introduz a pesquisa clínica sob duas perspectivas distintas, estabelecendo linhas temáticas que correm juntas no decorrer do livro. A primeira é a **anatomia** da pesquisa – de que ela é feita. Isso inclui os elementos tangíveis do plano de estudo, como questão de pesquisa, delineamento (desenho), sujeitos, medidas, cálculo do tamanho de amostra e assim por diante. A meta do investigador é criar esses elementos de forma que o projeto se torne factível, eficiente e custo-efetivo.

A outra linha temática é a **fisiologia** da pesquisa – como ela funciona. Os estudos são úteis na medida em que possibilitam inferências válidas, primeiro sobre o que ocorreu na amostra do estudo e então sobre a generalização desses eventos para indivíduos externos ao estudo. Assim, a meta é minimizar erros, aleatórios ou sistemáticos, que ameacem as conclusões advindas dessas inferências.

A separação desses dois temas é artificial, assim como a anatomia do corpo humano não faz muito sentido sem uma compreensão de sua fisiologia. Mas a separação traz a mesma vantagem: torna mais claro o nosso entendimento sobre um tema complexo.

ANATOMIA DA PESQUISA: DE QUE ELA É FEITA

A estrutura de um projeto de pesquisa é descrita em seu protocolo, o plano escrito do estudo. Os protocolos são instrumentos usados na solicitação de recursos financeiros, mas também têm outra função científica vital: ajudam o investigador a organizar sua pesquisa de forma lógica, objetiva e eficiente. A Tabela 1.1 apresenta os elementos que compõem um protocolo. Neste capítulo, introduziremos o conjunto desses elementos; nos seguintes, desenvolveremos cada um deles; por fim, no Capítulo 19, juntaremos todas as peças, de forma integrada.

Questão de pesquisa

A **questão de pesquisa** é o objetivo do estudo, a incerteza que o investigador deseja resolver. As questões de pesquisa partem de uma preocupação geral que precisa então ser

TABELA 1.1 Elementos do protocolo de pesquisa

Elemento	Objetivo
Questões de pesquisa	Que questões o estudo abordará?
Relevância (<i>background</i>)	Por que essas questões são importantes?
Delineamento	Como o estudo é estruturado?
Eixo temporal	
Abordagem epidemiológica	
Sujeitos	Quem são os sujeitos e como eles serão selecionados?
Critérios de seleção	
Desenho amostral	
Variáveis	Que medições serão realizadas?
Variáveis preditoras	
Variáveis confundidoras	
Variáveis de desfecho	
Aspectos estatísticos	Qual o tamanho do estudo e como ele será analisado?
Hipóteses	
Tamanho de amostra	
Abordagem analítica	

reduzida a um tópico concreto e factível de ser estudado. Por exemplo, observe a questão de pesquisa a seguir:

As pessoas deveriam comer mais peixe?

Este é um bom ponto de partida, porém a questão deve ser objetivada antes que se possa começar a planejar o estudo. Isso significa separar as partes que constituem a questão e escolher uma ou duas delas para, então, elaborar o protocolo. Abaixo apresentamos alguns exemplos de questões mais específicas:

Com que frequência os norte-americanos comem peixe?

Comer peixe diminui o risco de desenvolver doença cardiovascular?

Existe um risco aumentado de intoxicação por mercúrio quando pessoas idosas passam a comer mais peixe?

Os suplementos de óleo de peixe têm os mesmos efeitos sobre doença cardiovascular que o peixe presente na dieta?

Que suplementos de óleo de peixe não fazem a pessoa cheirar como um peixe?

Uma boa questão de pesquisa deve passar no teste do “E daí?”. A resposta à questão deve contribuir para nosso estado de conhecimento. O acrônimo **FINER** reúne as cinco características básicas de uma boa questão de pesquisa: ela deve ser **factível**, **interessante**, **nova** (inovadora, original), **ética** e **relevante** (Capítulo 2).

Relevância

A parte do protocolo relativa à **relevância** mostra como o estudo se insere em um contexto maior e apresenta a sua justificativa (*rationale*). O que se sabe sobre o tema? Por que a questão de pesquisa é importante? Que respostas o estudo fornecerá? Essa parte apresenta pesquisas anteriores relevantes (incluindo o trabalho anterior desenvolvido pelo próprio pesquisador), indicando seus problemas e questões pendentes. Esclarece também como os achados poderão ajudar a resolver essas incertezas, formando uma nova compreensão científica e influenciando decisões ou diretrizes clínicas e de saúde pública. Com frequência, ao desenvolver a seção sobre relevância, o pesquisador acaba realizando modificações na questão de pesquisa.

Delineamento (desenho)

O **delineamento** de um estudo é um tópico complexo. Antes de tudo, é fundamental que se escolha entre desempenhar um papel passivo na observação dos eventos que ocorrem com os sujeitos do estudo – um **estudo observacional** – ou aplicar uma intervenção e examinar seus efeitos sobre esses eventos – um **ensaio clínico** (Tabela 1.2). Dentre os estudos observacionais, os dois delineamentos mais comuns são o **estudo de coorte**, em que um grupo de sujeitos é seguido ao longo do tempo, e o **estudo transversal**, em que as observações são feitas em uma única ocasião. Os estudos de coorte podem ainda ser divididos em **prospectivos**, que iniciam no presente e seguem os sujeitos no tempo, e **retrospectivos**, que examinam dados e amostras coletados no passado. Uma terceira opção comum é o estudo do tipo **caso-controle**, no qual o investigador compara um grupo de sujeitos que têm a doença ou condição em questão com outro grupo de sujeitos que não a têm. Dentre as opções de ensaio clínico, o **ensaio clínico randomizado cego** é em geral o melhor delineamento, mas ensaios clínicos não-cegos ou não-randomizados podem ser mais adequados a determinadas questões de pesquisa.

Nenhuma abordagem é sempre melhor que as demais, e cada questão de pesquisa requer uma escolha racional sobre que desenho seria o mais eficiente na obtenção de uma resposta adequada. O ensaio clínico randomizado cego é considerado o padrão-ouro para estabelecer causalidade e efetividade de intervenções, mas em muitos casos um estudo observacional é a melhor opção ou a única opção factível. O custo relativamente baixo de estudos de caso-controle e a sua aplicabilidade para desfechos inco-muns os tornam atrativos para muitas questões de pesquisa. Considerações especiais aplicam-se à escolha de delineamentos para testes diagnósticos. Toda essa problemática será discutida nos Capítulos 7 a 12, cada um deles abordando um determinado conjunto de delineamentos.

Uma seqüência típica na investigação de uma questão de pesquisa inicia com estudos observacionais do tipo **descritivo**. Esses estudos exploram a topografia do terreno, por exemplo, as distribuições de doenças e características de saúde em uma população.

Em média, quantas porções de peixe por semana estão presentes na dieta de norte-americanos com história de doença coronariana?

Os estudos descritivos são normalmente seguidos ou acompanhados por estudos **analíticos**, que avaliam as associações para realizar inferências sobre relações de causa-efeito.

Existe uma associação entre comer peixe e o risco de infarto do miocárdio recorrente em pessoas com história de doença coronariana?

O último passo é, em geral, um **ensaio clínico** para estabelecer os efeitos de uma intervenção.

TABELA 1.2 Exemplos de delineamentos comuns na pesquisa clínica que podem ser usados no estudo que avalia se o consumo de peixe reduz o risco de doença coronariana

Delineamento	Característica principal	Exemplo
Estudos observacionais		
Estudo de coorte	Um grupo seguido ao longo do tempo	O investigador mede o consumo de peixe na linha de base e examina periodicamente os sujeitos nas visitas de seguimento para avaliar se aqueles que consomem mais peixe têm menor número de eventos coronarianos.
Estudo transversal	Um grupo examinado em um determinado momento no tempo	O investigador entrevista os sujeitos sobre história atual ou prévia de consumo de peixe, correlacionando os resultados com a história de doença coronariana e com o escore atual de cálcio nas coronárias.
Estudo de caso-controle	Dois grupos selecionados a partir da presença ou ausência de um desfecho	O investigador examina um grupo de pacientes com doença coronariana (os "casos") e os compara com um grupo sem doença coronariana (os "controles"), perguntando sobre o consumo de peixe no passado.
Ensaio clínico		
Ensaio clínico randomizado cego	Dois grupos gerados por um processo aleatório e uma intervenção mascarada (cegada)	O investigador aloca sujeitos para receber suplementos de óleo de peixe ou placebo e então segue os grupos de tratamento e placebo por vários anos para observar a incidência de doença coronariana.

O tratamento com cápsulas de óleo de peixe reduz a mortalidade geral em indivíduos com doença coronariana?

Os ensaios clínicos geralmente ocorrem em uma etapa mais avançada na seqüência da investigação, pois tendem a ser mais difíceis e caros, além de responderem de forma mais definitiva a questões mais específicas que costumam surgir dos achados de estudos observacionais.

É aconselhável caracterizar o estudo em uma única frase que resuma o delineamento e a questão de pesquisa. Se o estudo apresentar duas fases importantes, o delineamento de cada uma delas deverá ser mencionado, como a seguir:

Trata-se de um estudo transversal sobre hábitos alimentares em indivíduos de 50 a 69 anos com história de doença coronariana, seguido de um estudo de coorte prospectivo sobre a associação entre consumo de peixe e um menor risco de eventos isquêmicos subsequentes.

Essa frase é o análogo na pesquisa da frase inicial de um relato de um residente de medicina sobre uma paciente recentemente hospitalizada: "Essa policial branca de 62 anos estava em bom estado de saúde até duas horas antes de vir ao hospital, quando desenvolveu 'dor em aperto' no peito com irradiação para o ombro esquerdo". Alguns estudos, no entanto, não se encaixam facilmente nas categorias listadas acima e classificá-las

usando uma única frase pode ser um exercício surpreendentemente difícil. Mesmo assim, vale o esforço. Uma descrição precisa do tipo de estudo torna as idéias do investigador mais claras e ajuda a orientar os colaboradores e consultores.

Sujeitos do estudo

Dois decisões importantes devem ser tomadas na escolha dos sujeitos do estudo (Capítulo 3). A primeira é especificar os **critérios de inclusão** e de **exclusão** que definem a população-alvo: o *tipo* de paciente mais adequado à questão de pesquisa. A segunda é definir como **recrutar** um número suficiente de pessoas de um subconjunto acessível dessa população, as quais serão os reais sujeitos do estudo. Por exemplo, o estudo sobre consumo de peixe em pessoas com doença coronariana pode identificar indivíduos vistos em um ambulatório com diagnóstico de infarto do miocárdio, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica registrado no seu prontuário eletrônico. As decisões sobre que pacientes estudar devem levar em conta as vantagens e desvantagens das diferentes opções; estudar uma amostra aleatória de todas as pessoas com doença coronariana nos Estados Unidos (ou pelo menos de vários diferentes Estados e cenários de cuidados médicos) poderia aumentar a capacidade de generalização, mas seria extremamente dispendioso e difícil.

Variáveis

Outro conjunto importante de decisões que devem ser tomadas no delineamento de qualquer estudo refere-se à escolha de que variáveis medir (Capítulo 4). Por exemplo, um estudo sobre o peixe presente na dieta poderia perguntar sobre o consumo de diferentes tipos de peixe contendo diferentes níveis de ácidos graxos Ω -3, bem como incluir questões sobre aspectos como o tamanho das porções, se o peixe foi servido frito ou assado, e se o sujeito toma suplementos de óleo de peixe.

Em um estudo analítico, o investigador estuda as associações entre duas ou mais variáveis para prever os desfechos e fazer inferências sobre causa e efeito. Ao considerar a associação entre duas variáveis, a que precede (ou é pressuposta biologicamente como antecedente) é denominada **variável preditora**; a outra, **variável de desfecho**.¹ A maioria dos estudos observacionais tem muitas variáveis preditoras (p. ex., *idade, raça, sexo, história de tabagismo, consumo de peixe e de suplementos de óleo de peixe*) e muitas de desfecho (p. ex., *infartos, acidentes vasculares cerebrais, qualidade de vida, odor desagradável*).

Os ensaios clínicos estudam os efeitos de uma **intervenção** (tipo especial de variável preditora manipulada pelo investigador), como, por exemplo, o *tratamento com cápsulas de óleo de peixe*. Esse delineamento permite observar os efeitos dessa intervenção na variável de desfecho, usando a **randomização** para controlar para a influência de **variáveis confundidoras** – outros preditores do desfecho, como o *consumo de carne vermelha* ou a *renda familiar*, que poderiam estar associados ao consumo de peixe e assim confundir a interpretação dos achados.

Aspectos estatísticos

O investigador deve planejar como estimar o tamanho da amostra e como manejar e analisar os dados. Isso geralmente envolve a especificação de uma **hipótese** (Capítulo 5):

Hipótese: Mulheres de 50 a 69 anos com doença coronariana que tomam suplementos à base de óleo de peixe têm menor risco de infarto do miocárdio do que aquelas que não tomam.

¹ As variáveis preditoras são também conhecidas como **variáveis independentes**, e as de desfecho, como **variáveis dependentes**. No entanto, consideramos essa terminologia confusa, especialmente porque independente significa algo bastante diferente no contexto de análises multivariadas.

Essa é uma versão da questão de pesquisa que fornece as bases para o teste de **significância estatística**. A especificação da hipótese também permite que o investigador estime o **tamanho da amostra** – número de sujeitos necessários para observar, com uma probabilidade ou **poder estatístico** razoável, a diferença esperada no desfecho entre os grupos (Capítulo 6). Estudos inteiramente descritivos (p. ex., *que proporção dos indivíduos com doença coronariana tomam suplementos de óleo de peixe?*) não envolvem testes de significância estatística e portanto não requerem a formulação de uma hipótese; nesses casos, a abordagem análoga seria estimar o número de sujeitos necessário para alcançar um nível aceitável de precisão nos cálculos de **intervalos de confiança** para médias, proporções ou outras estatísticas descritivas.

FISIOLOGIA DA PESQUISA: COMO ELA FUNCIONA

A meta da pesquisa clínica é **inferir** a partir dos resultados do estudo sobre a natureza da verdade no universo (Figura 1.1). Dois tipos principais de inferências estão envolvidos na interpretação de um estudo (conforme ilustrado na porção superior da Figura 1.2, da direita para a esquerda). A primeira inferência refere-se à **validade interna**, ou seja, até que ponto estão corretas as conclusões do investigador sobre o que realmente ocorreu no estudo. A segunda refere-se à **validade externa** (também denominada **capacidade de generalização**), ou seja, o quanto essas conclusões se aplicam a pessoas e eventos externos ao estudo.

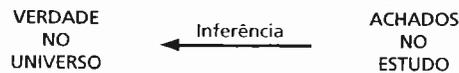


FIGURA 1.1 Os achados de um estudo levam a inferências sobre o universo exterior.

Ao planejar um estudo, o investigador inverte essa seqüência, partindo da esquerda para a direita na porção inferior da Figura 1.2, com o objetivo de maximizar a validade das inferências que poderão ser feitas ao final do estudo. Para tanto, **desenha um plano de estudo** no qual a escolha da questão de pesquisa, dos sujeitos e das aferições é feita de modo a aumentar a validade externa do estudo e a conduzir a uma **implementação** que assegure um alto grau de validade interna. Na seções a seguir, abordaremos primeiramente os tópicos de delineamento e implementação; então, partiremos para os erros que ameaçam a validade das inferências da pesquisa clínica.

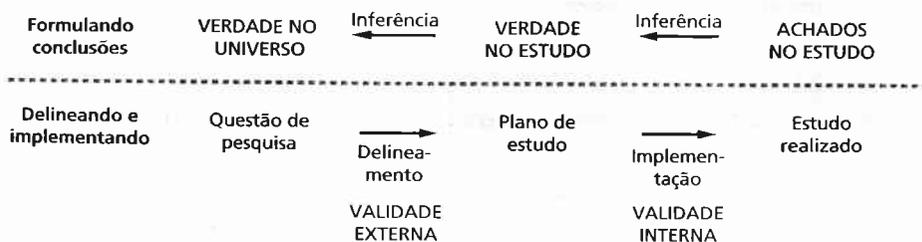


FIGURA 1.2 O processo de delinear e implementar um projeto de pesquisa prepara o terreno para se chegar a conclusões a partir dos achados.

Delineando o estudo

Considere a questão de pesquisa descritiva a seguir:

Qual a prevalência de consumo regular de suplementos de óleo de peixe em indivíduos com doença coronariana?

Essa questão não pode ser respondida com exatidão, porque seria impossível estudar todos os pacientes com doença coronariana e porque os meios para verificar se uma pessoa está tomando suplementos de óleo de peixe são imperfeitos. Portanto, o investigador deve formular uma questão semelhante que possa ser respondida pelo estudo proposto, tal como:

Em uma amostra de pacientes vistos no ambulatório do investigador com diagnóstico prévio de doença coronariana e que respondem a um questionário enviado pelo correio, que proporção relata estar tomando suplementos de óleo de peixe?

A Figura 1.3 ilustra a transformação de uma questão de pesquisa em um plano de estudo. Um componente importante dessa transformação é a escolha de uma **amostra** de sujeitos que represente a **população**. O grupo de sujeitos especificado no protocolo só pode ser uma amostra da população de interesse, porque barreiras de ordem prática limitam o estudo da população inteira. A decisão de estudar pacientes vistos no ambulatório do investigador admite essa limitação. Essa é uma amostra factível de ser estudada, mas que pode produzir uma prevalência de consumo de óleo de peixe diferente da encontrada no universo de pacientes com doença coronariana.

O outro componente importante da transformação é a escolha das **variáveis** que irão representar os **fenômenos de interesse**. As variáveis especificadas no plano de estudo são geralmente substitutas (*proxies*) para esses fenômenos. A decisão de usar um questionário

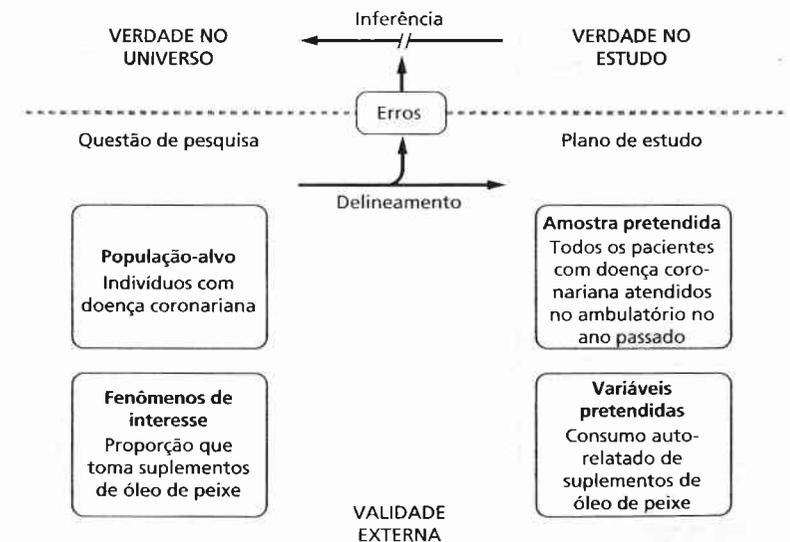


FIGURA 1.3 Erros de delineamento: quando a amostra e as variáveis pretendidas não representam a população-alvo e os fenômenos de interesse, ocorrem erros que poderão distorcer as inferências sobre o que realmente ocorre na população.

para avaliar o consumo de óleo de peixe é uma forma rápida e de baixo custo para coletar informações, mas não será 100% exata. Algumas pessoas podem não se lembrar com exatidão ou podem não registrar adequadamente o seu consumo médio semanal de óleo de peixe; outras podem registrar o quanto acreditam que deveriam estar tomando; já outras podem estar tomando suplementos de óleo de peixe, mas não perceberem que o que tomam deve ser incluído na resposta solicitada.

Em suma, cada uma das diferenças na Figura 1.3 entre a questão de pesquisa e o plano de estudo tem o objetivo de tornar o estudo mais prático. No entanto, o custo do ganho em praticidade é o risco de as mudanças feitas no delineamento levarem o estudo a produzir uma conclusão incorreta ou enganadora, porque o estudo passa a responder a uma questão que difere da questão de pesquisa de interesse.

Implementando o estudo

Voltando à Figura 1.2, o lado direito refere-se à implementação e ao grau em que a pesquisa, na forma realizada, reflete o plano de estudo. Em outras palavras, trata-se do problema de responder erroneamente a questão de pesquisa, porque a forma de selecionar a amostra e realizar as aferições diferiu da forma que havia sido delineada (Figura 1.4).

A amostra de sujeitos selecionada para o estudo quase sempre difere da amostra pretendida. Por exemplo, o plano de estudar todos os pacientes elegíveis com doença coronariana poderia ser comprometido pelo registro incompleto dos diagnósticos no prontuário eletrônico, pelo envio de questionários a endereços errados e pela recusa em participar. Os indivíduos que foram identificados e concordaram em participar podem apresentar uma prevalência diferente de consumo de óleo de peixe do que aqueles que não foram identi-

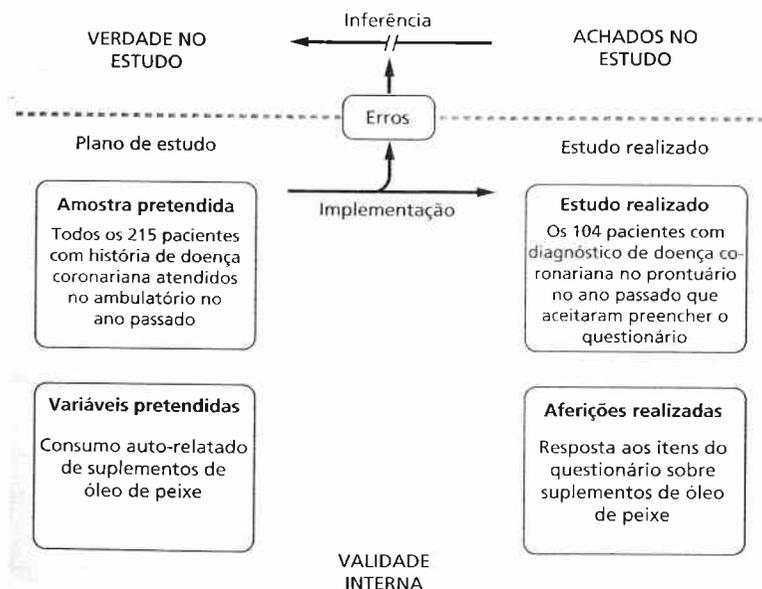


FIGURA 1.4 Erros de implementação: se os sujeitos selecionados e as aferições realizadas não representam a amostra e as variáveis pretendidas, esses erros podem distorcer inferências sobre o que realmente ocorreu no estudo.

ficados ou se recusaram a participar. Além desses problemas com os sujeitos, as próprias aferições podem diferir das aferições pretendidas. Por exemplo, se a formatação do questionário for pouco clara, os pacientes podem ficar confusos e marcar a resposta errada, ou podem simplesmente omitir a questão por engano.

Essas diferenças entre o plano de estudo e o estudo realizado podem alterar a resposta para a questão de pesquisa. A Figura 1.4 ilustra o fato importante de que erros na implementação do estudo são outras razões comuns (além dos erros de delineamento) de se chegar à resposta errada à questão de pesquisa.

Inferências causais

Um tipo especial de problema de validade surge em estudos que examinam a **associação** entre uma variável preditora e uma variável de desfecho para produzir inferências causais. Se um estudo de coorte encontra uma associação entre o consumo de peixe e eventos coronarianos, isso representa causa e efeito ou o peixe é um mero observador inocente no meio de uma teia de causalidade que envolve outras variáveis? Reduzir a probabilidade de fatores de confusão e outras explicações rivais é um dos maiores desafios no delineamento de um estudo observacional (Capítulo 9).

Os erros da pesquisa

Nenhum estudo é livre de erros; portanto, a meta na pesquisa clínica é maximizar a validade das inferências causais sobre o que ocorreu na amostra de estudo, de forma a poder concluir sobre a natureza das coisas na população. Inferências errôneas podem ser trabalhadas na etapa de análise da pesquisa, mas as melhores estratégias centram-se no delineamento e na implementação do estudo (Figura 1.5), pois, desde que práticas, previnem a ocorrência de erros já no início.

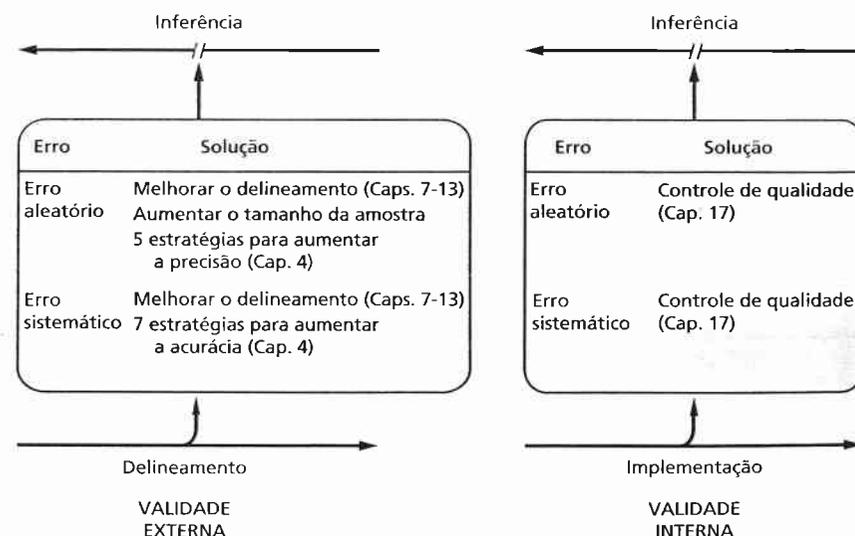


FIGURA 1.5 Erros de pesquisa. Essa versão expandida dos quadros com fundo cinza que representam os erros nas Figuras 1.3 e 1.4 apresenta estratégias para controlar erros aleatórios e sistemáticos nas fases de delineamento, implementação e análise do estudo.

Os dois principais tipos de erros que interferem nas inferências da pesquisa são o erro aleatório e o erro sistemático. Essa distinção é importante, pois as estratégias para minimizá-los são bastante diferentes.

Erro aleatório é um resultado errado devido ao **acaso**. É uma fonte desconhecida de variação com igual probabilidade de distorcer a amostra em ambas as direções. Se a prevalência real de consumo de suplementos de óleo de peixe em pacientes com doença coronariana de 50 a 69 anos é de 20%, uma amostra bem-delineada de 100 pacientes dessa população poderia conter exatamente 20 pacientes que tomam esses suplementos. No entanto, é mais provável que a amostra contenha um número próximo, como 18, 19, 21 ou 22. Eventualmente, o acaso poderia produzir um número substancialmente diferente, como 12 ou 28. Dentre as várias técnicas para reduzir a influência do erro aleatório (Capítulo 4), a mais simples é a de aumentar o tamanho da amostra. O uso de uma amostra maior diminui a probabilidade de um resultado errado, aumentando a **precisão** da estimativa, ou seja, o grau em que a prevalência observada se aproxima de 20% toda a vez em que uma amostra é sorteada.

Erro sistemático é um resultado errado devido a um **viés** (fonte de variação que distorce os achados do estudo para uma determinada direção). Um exemplo seria a decisão, na Figura 1.3, de usar pacientes que freqüentam o ambulatório do investigador, onde o tratamento tende a refletir o interesse do pesquisador nesse assunto e onde os médicos estariam mais propensos a recomendar o consumo de óleo de peixe do que a média dos médicos norte-americanos. Aumentar o tamanho da amostra não reduz o erro sistemático. A única forma de melhorar a **acurácia** da estimativa (grau em que se aproxima do valor real) é delinear o estudo de forma a reduzir a magnitude dos vários vieses ou então a dar alguma informação sobre sua magnitude. Um exemplo poderia ser comparar os resultados com aqueles de uma segunda amostra de pacientes com doença coronariana selecionados de um outro contexto; por exemplo, avaliar se os achados em pacientes atendidos em um ambulatório de cardiologia diferem daqueles de pacientes em um ambulatório de ginecologia.

Os exemplos de erros aleatórios e sistemáticos nos dois parágrafos anteriores são componentes do **erro amostral**, que ameaça inferências sobre os sujeitos do estudo para a população. Os erros aleatórios e sistemáticos podem também contribuir para **erros de aferição**, ameaçando as inferências das aferições do estudo para os fenômenos de interesse. Um exemplo de erro de aferição aleatório é a variação na resposta a um questionário administrado a um paciente em diferentes ocasiões. Um exemplo de erro de aferição sistemático é a subestimativa da prevalência de consumo de óleo de peixe por falta de clareza na formulação da pergunta. Outras estratégias de controle dessas fontes de erro são apresentadas nos Capítulos 3 e 4.

Os conceitos apresentados nas páginas anteriores são resumidos na Figura 1.6. Em suma, obter uma resposta correta à questão de pesquisa significa delinear e implementar o estudo de tal forma que a magnitude do erro inferencial seja aceitável.

DELINEANDO O ESTUDO

Desenvolvendo o plano de estudo

O processo de desenvolver um **plano de estudo** inicia com uma **questão de pesquisa** de uma frase, descrita anteriormente. A seguir, são produzidas, em seqüência, três versões do plano de estudo, cada uma delas maior e mais detalhada que a anterior.

- **Anteprojeto** ou **pré-proposta** (Tabela 1.1 e Apêndice 1.1). Esse esboço inicial dos elementos do estudo (1 página) serve como *checklist* padronizada para lembrar o investigador de incluir todos os elementos essenciais. Além disso, a ordem lógica apresentada ajuda a clarear as idéias do investigador sobre o assunto.

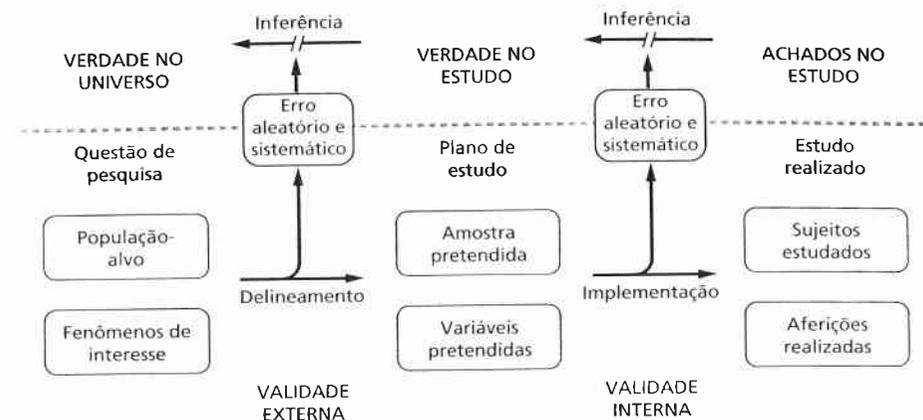


FIGURA 1.6 Resumo sobre a fisiologia da pesquisa: como ela funciona.

- **Protocolo do estudo.** Essa versão ampliada do esboço inicial varia de 5 a 25 páginas, ou mais, e é usada para planejar o estudo e solicitar auxílio financeiro. Discutiremos suas partes separadamente ao longo do livro, para então juntá-las no Capítulo 19.
- **Manual de operações.** Esse conjunto de instruções procedimentais, questionários e outros materiais é desenvolvido para garantir uniformidade e padronização com um controle de qualidade adequado (Capítulos 4 e 17).

A questão de pesquisa e o anteprojeto devem ser redigidos nos estágios iniciais da pesquisa. Colocar as idéias no papel ajuda o investigador a transformar as idéias vagas iniciais em planos específicos e fornece bases concretas para buscar sugestões de colaboradores e consultores. Fazê-lo constitui um desafio (é mais fácil falar sobre idéias do que escrever sobre elas), que é, no entanto, recompensado por um início mais rápido e um projeto mais bem elaborado.

O Apêndice 1.1 fornece um exemplo de um anteprojeto. Planos como este lidam mais com a anatomia da pesquisa (Tabela 1.1) do que com sua fisiologia (Figura 1.6). Por isso, o investigador deve atentar para os potenciais erros na inferência sobre o que ocorreu na amostra do estudo e na formulação das conclusões para a população. As virtudes e os defeitos de um estudo podem ser revelados explicitando-se as diferenças entre a questão proposta e a questão que o estudo poderá responder. Essa última é consequência dos planos de seleção dos sujeitos e de realização das aferições, bem como dos problemas advindos da implementação do estudo.

Tendo o anteprojeto em mãos e as inferências pretendidas em mente, o investigador pode iniciar o detalhamento de seu protocolo. Isso inclui solicitar sugestões de colaboradores, delinear métodos específicos de recrutamento e aferição, considerar a adequação científica e ética, mudar a questão de pesquisa e o anteprojeto, pré-testar os métodos específicos de recrutamento e aferição, fazer mudanças adicionais, pedir mais sugestões e assim por diante. Esse processo iterativo é a natureza do delineamento de pesquisa e, como tal, o enfoque adotado no restante deste livro.

Avaliando vantagens e desvantagens

Os erros são parte inerente a todos os estudos. O importante é saber se eles são de magnitude suficiente para mudar substancialmente as conclusões da pesquisa. Ao delinear

um estudo, o investigador está na mesma posição que um representante de um sindicato ao negociar um novo contrato. O representante do sindicato começa com uma lista de demandas – redução da jornada de trabalho, aumento de salário, seguro de saúde e assim por diante. Faz, então, concessões, garantindo os itens mais importantes e renunciando àqueles não-essenciais. No final das negociações, é fundamental examinar o melhor contrato obtido para decidir se este não se tornou tão ruim a ponto de não valer a pena assiná-lo.

Os mesmos tipos de concessões devem ser feitas por um investigador ao transformar a questão de pesquisa em plano de estudo e ao considerar os potenciais problemas de sua implementação. Por um lado, tem-se a questão da validade interna e da validade externa; por outro, tem-se a factibilidade. O último passo vital do negociador do sindicato é frequentemente omitido: o investigador deve decidir se o plano de estudo, como formulado, aborda a questão de pesquisa de forma adequada e se pode ser implementado com níveis aceitáveis de erro. Muitas vezes a resposta é não, e o investigador deve reiniciar o processo. Mas não deve sentir-se desencorajado! Os bons cientistas distinguem-se dos demais não tanto por suas boas idéias de pesquisa, mas pela capacidade de rejeitar logo no início aquelas que não irão funcionar e de tentar novamente.

RESUMO

1. A **anatomia** da pesquisa é o conjunto de elementos tangíveis que compõem o plano de estudo: a **questão de pesquisa** e sua **relevância**, o **delineamento**, os **sujeitos do estudo** e as **técnicas de aferição**. O desafio é delinear um plano de estudo com elementos que sejam **rápidos**, de **baixo custo** e **fáceis** de implementar.
2. A **fisiologia** da pesquisa é como o estudo funciona. Os achados do estudo são usados para realizar **inferências** sobre o que realmente ocorreu na amostra (**validade interna**) e sobre os eventos do universo exterior (**validade externa**). O desafio é **delinear** e **implementar** um plano de estudo com um controle adequado sobre as duas maiores ameaças a essas inferências: **erro aleatório** (acaso) e **erro sistemático** (viés).
3. O próximo passo é considerar as principais inferências que advirão dos sujeitos do estudo para a população e das medidas do estudo para os fenômenos de interesse. Importantes aqui são as relações entre a **questão de pesquisa** (o que o investigador realmente deseja responder no universo), o **plano de estudo** (aquilo que o estudo foi delineado para responder) e o **estudo efetivamente realizado** (aquilo que o estudo irá, de fato, responder, tendo em vista os erros de implementação que podem ser antecipados).
4. Uma boa forma de desenvolver o **plano de estudo** é escrever um resumo de uma frase da **questão de pesquisa** e expandi-lo em um **anteprojeto** que coloca os elementos do estudo em uma seqüência padronizada. Posteriormente, o plano de estudo será expandido em um **protocolo** e em um **manual de operações**.
5. O bom **juízo** por parte do investigador e as sugestões de colaboradores são necessários para **pesar as várias vantagens e desvantagens** envolvidas e determinar a viabilidade geral do projeto.

APÊNDICE 1.1

Exemplo de um anteprojeto*

Elemento	Exemplo
Título	Relação entre o Nível de Experiência e o Grau de Utilidade Clínica da Ausculta da Terceira Bulha Cardíaca
Questão de pesquisa	A ausculta da terceira bulha cardíaca por médicos mais experientes resulta em uma maior sensibilidade e especificidade para detectar disfunção ventricular esquerda do que a ausculta por médicos menos experientes?
Relevância	<ol style="list-style-type: none"> 1. A ausculta da terceira bulha cardíaca é um indicador clássico do exame físico para insuficiência cardíaca que todos os estudantes de medicina aprendem há mais de 100 anos. 2. Ainda não foi estudado até que ponto esse componente do exame físico, que muitos médicos consideram difícil, realmente detecta alteração na função ventricular esquerda. 3. Não existem estudos sobre se a avaliação auscultatória da terceira bulha por médicos cardiologistas e residentes em cardiologia seria mais acurada do que aquela de residentes de medicina interna e estudantes de medicina.
Delineamento	Estudo analítico transversal.
Sujeitos	<ul style="list-style-type: none"> • Crítérios de entrada Adultos referidos para cateterismo cardíaco esquerdo. • Recrutamento Amostragem consecutiva de pacientes que consentem em participar.
Variáveis	<ul style="list-style-type: none"> • Preditora Nível de experiência dos médicos. • Desfecho <ol style="list-style-type: none"> 1. Área sob a curva ROC (<i>receiver operating characteristic curve</i>) para o escore da terceira bulha cardíaca em relação a uma maior pressão diastólica do ventrículo esquerdo aferida pelo cateterismo. 2. Área sob a curva ROC em relação a uma menor fração de ejeção aferida pelo ecocardiograma. 3. Área sob a curva ROC em relação aos níveis do peptídeo natriurético cerebral (BNP).
Aspectos estatísticos	<p>Hipótese: Médicos mais experientes terão áreas sob a curva mais favoráveis.</p> <p>Tamanho de amostra (a ser preenchido após a leitura do Capítulo 6).</p>

* Felizmente esse estudo, delineado e implementado por investigadores clínicos que participaram de nosso curso, mostrou que médicos mais experientes conseguem identificar melhor uma terceira bulha cardíaca clinicamente relevante (1).

REFERÊNCIA

1. Marcus GM, Vessey J, Jordan MV, et al. Relationship between accurate auscultation of a clinically useful third heart sound and level of experience. *Arch Int Med* 2006; 166: 1-7.

2

Elaborando a Questão de Pesquisa

Steven R. Cummings, Warren S. Browner e Stephen B. Hulley

A **questão de pesquisa** é a incerteza que o investigador pretende resolver sobre algo na população realizando aferições nos sujeitos do estudo (Figura 2.1). Não faltam questões de pesquisa. Mesmo quando é possível produzir respostas satisfatórias a uma questão, continuamos cercados por outras. Por exemplo, ensaios clínicos recentes estabeleceram que tratamentos que bloqueiam a síntese de estradiol (inibidores da aromatase) reduzem o risco de câncer de mama em mulheres que já tiveram câncer em estágio inicial (1). No entanto, surgiram novas questões: Por quanto tempo deve-se estender o tratamento? Qual a melhor forma de prevenir a osteoporose, que é um efeito adverso conhecido dessas medicações? E esse tratamento previne câncer de mama mesmo em pacientes com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2?

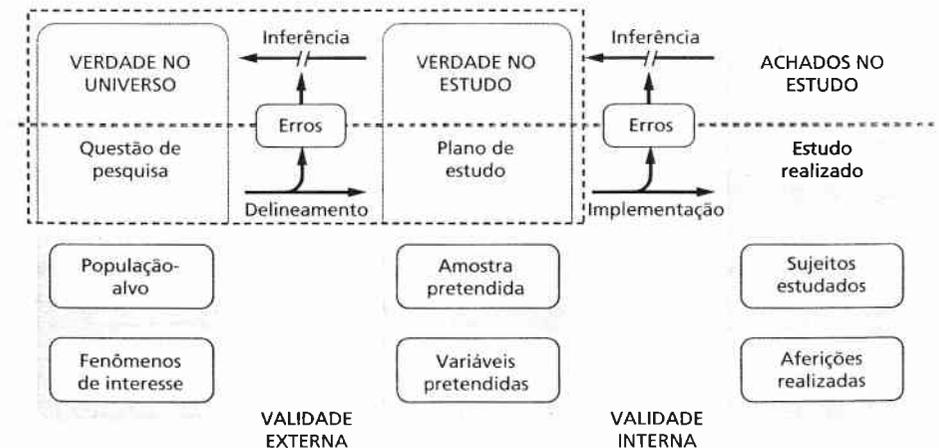


FIGURA 2.1 Escolhendo a questão de pesquisa e delineando o plano de estudo.

O desafio de se chegar a uma questão de pesquisa não é a falta de incertezas, e sim a dificuldade de se encontrar uma questão importante que possa ser transformada em um **plano de estudo** factível e válido. Este capítulo apresenta estratégias para alcançar esse objetivo em áreas que variam da **pesquisa clínica** clássica até a nova e popular **pesquisa translacional**.

ORIGEM DE UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Para um investigador experiente, as melhores questões de pesquisa normalmente surgem dos achados e problemas que ele observou em seus estudos anteriores e nos de outros pesquisadores da área. O investigador iniciante ainda não teve a oportunidade de desenvolver essa experiência. Embora uma perspectiva nova possa ser útil, por permitir que uma pessoa criativa conceba novas abordagens para problemas antigos, a falta de experiência é um impedimento.

Dominando a literatura

É importante o **domínio da literatura** publicada em uma determinada área de estudo, o que constitui um ingrediente necessário para uma boa pesquisa. O investigador iniciante deve fazer uma busca ampla de toda a literatura publicada na área de estudo. Uma revisão sistemática, como uma metanálise de uma questão, é um bom passo inicial para desenvolver domínio sobre o assunto. A revisão da literatura pode servir como fonte de informações na solicitação de auxílio financeiro e na preparação de relatórios de pesquisa. É importante lembrar que avanços recentes podem ter sido apresentados em congressos ou simplesmente ser do conhecimento de investigadores ativos em uma determinada área muito tempo antes de serem publicados. Portanto, para dominar um assunto, é necessário participar de congressos e estabelecer vínculos com especialistas na área.

Estando alerta a novas idéias e técnicas

Há um consenso de que, além da revisão da literatura, a **participação em congressos** onde são apresentados trabalhos recentes da área é uma fonte rica de idéias para questões de pesquisa. A discussão sobre os trabalhos apresentados pode ser suplementada por conversas informais com outros cientistas durante o intervalo. Um investigador iniciante que vence a timidez e consegue conversar com um palestrante durante o *coffee break* verá que essa experiência é muito proveitosa e, por vezes, acabará atraindo um novo colaborador sênior nesse processo. Quando se sabe com antecedência da presença de um palestrante especialmente relevante, vale a pena contatá-lo previamente para agendar um encontro durante o congresso.

Uma **atitude cética** sobre idéias correntes pode estimular boas questões de pesquisa. Por exemplo, acreditava-se que ferimentos cutâneos que atravessavam a derme exigiam aproximação com suturas para assegurar uma cicatrização rápida e um resultado cosmético satisfatório. Abordagens alternativas que não exigiam anestésicos locais e que fossem mais rápidas e baratas, e ao mesmo tempo produzissem um resultado cosmético adequado, seriam impossíveis. No entanto, Quinn e colaboradores observaram, mediante experiência pessoal e séries de casos, que os ferimentos cutâneos sofrem reparo adequado independentemente de seus bordos terem sido aproximados ou não. Eles realizaram um ensaio clínico randomizado no qual os pacientes com lacerações na mão com menos de 2 cm de comprimento receberam irrigação com água de torneira e um curativo com antibióticos por 48 horas, sendo que em um grupo foi feito fechamento com suturas e no outro não. O grupo em que a sutura foi feita teve um tratamento mais doloroso e que consumiu mais tempo, porém uma posterior avaliação cega mostrou que o tempo até a cicatrização e os resultados cosméticos foram semelhantes aos do grupo em que a sutura não foi feita (2).

A adoção de **novas tecnologias** gera novas percepções e questionamentos sobre problemas clínicos bem-conhecidos, o que, por sua vez, pode originar novos paradigmas (3). Por exemplo, os avanços recentes de imagem e de técnicas de análises moleculares e genéticas originaram várias pesquisas clínicas, que levaram a avanços extraordinários no uso dessas tecnologias na prática clínica. Da mesma forma, aplicar um conceito novo ou um achado de uma área a um problema de outra área pode gerar boas questões de pesquisa. Por exemplo, a baixa densidade óssea é um fator de risco conhecido para fraturas. Investigadores aplicaram essa técnica em outras populações, demonstrando que mulheres com baixa densidade óssea têm maiores taxas de declínio cognitivo (4), possivelmente devido a níveis baixos de estrógenos acumulados ao longo da vida.

Mantendo a imaginação ativa

A **observação** cuidadosa de pacientes tem gerado muitos estudos descritivos e é fonte frutífera de questões de pesquisa. A **docência** é também uma excelente fonte de inspiração; idéias de estudos costumam surgir na preparação de aulas ou durante discussões com alunos questionadores. Como em geral não há tempo suficiente para desenvolver essas idéias imediatamente, é útil registrá-las em um arquivo de computador ou em um caderno para futura referência.

A **criatividade** exerce papel fundamental na concepção de questões de pesquisa, na proposição de novas respostas para questões antigas e no prazer gerado com as idéias. É preciso também **persistência** para retornar a um problema complicado tantas vezes quanto necessário até alcançar uma resolução que satisfaça. Algumas idéias criativas surgem durante conversas informais com colaboradores no horário de almoço; outras surgem em sessões de *brainstorming*. Muitas inspirações vêm do indivíduo, enquanto ele prepara uma palestra, toma um banho, navega na internet ou simplesmente senta e pensa sobre o assunto. O medo de ser criticado ou de soar estranho pode abortar precocemente idéias novas. O truque é não forçar, visualizar claramente um problema não resolvido e então ligar a tomada mental que deixa a mente correr livremente até ele.

Escolhendo um mentor

Nada substitui a experiência pessoal na orientação dos múltiplos julgamentos envolvidos na concepção e no desenvolvimento de uma nova questão de pesquisa. Portanto, uma estratégia essencial para o jovem investigador é tornar-se aprendiz de um **mentor** experiente que tenha tempo e interesse em trabalhar com ele regularmente. Um bom mentor estará disponível para encontros regulares e discussões informais, irá encorajar idéias criativas, contribuir com a sabedoria que só vem com a experiência, ajudar a assegurar tempo disponível para pesquisa, abrir portas para a formação de redes de pesquisa e oportunidades de financiamento, encorajar o desenvolvimento de trabalhos independentes e colocar o nome do novo investigador em primeiro lugar em auxílios e publicações sempre que for conveniente. Às vezes é desejável ter mais de um mentor, representando diferentes áreas do conhecimento. Um bom relacionamento desse tipo também garante recursos dos quais um investigador jovem necessita – espaço de escritório, acesso a pacientes, bancos de dados e bancos de amostras, laboratórios especializados, recursos financeiros e uma equipe de pesquisa. A escolha de um mentor pode ser um processo difícil e é possivelmente a decisão mais importante que um investigador iniciante deve tomar.

CARACTERÍSTICAS DE UMA BOA QUESTÃO DE PESQUISA

Uma boa questão de pesquisa, no contexto do delineamento pretendido, deve ser: factível, interessante, nova (original, inovadora), ética e relevante (formando o acrônimo **FINER**; Tabela 2.1).

TABELA 2.1 Critérios FINER para uma boa questão de pesquisa

Factível
Número adequado de sujeitos
Domínio técnico adequado
Viável em termos de tempo e custos
Escopo manejável
Interessante
Descobrir a resposta é estimulante para o investigador e para seus amigos
Nova (original, inovadora)
Confirma, refuta ou expande achados anteriores
Fornecer novos achados
Ética
Adequada para um estudo que um comitê de ética em pesquisa aprovaria
Relevante
Para o conhecimento científico
Para diretrizes clínicas e de saúde
Para direcionamentos futuros de pesquisa

Factível

É fundamental conhecer desde o início os limites e problemas práticos de se estudar uma questão de pesquisa, antes de se despende muito tempo e esforço em um caminho que se mostrará inviável.

- **Número de sujeitos.** Muitos estudos não alcançam os objetivos pretendidos por não conseguirem um número suficiente de sujeitos. O primeiro passo é fazer uma estimativa preliminar das exigências de tamanho de amostra do estudo (Capítulo 6). O passo seguinte é estimar o número de sujeitos com possibilidade de estarem disponíveis para o estudo, o número que seria excluído ou não aceitaria participar e o número de sujeitos que seriam perdidos no seguimento. Mesmo um planejamento cuidadoso costuma produzir estimativas excessivamente otimistas, e o investigador deve ter certeza de que há um número suficiente de sujeitos dispostos a participar. Às vezes é necessário realizar um levantamento-piloto ou revisão de prontuários para se assegurar disso. Se o número de sujeitos aparenta ser insuficiente, pode-se considerar uma série de estratégias. Elas incluem expandir os critérios de inclusão, eliminar os critérios de exclusão desnecessários, aumentar o prazo para arrolamento de sujeitos, obter fontes adicionais de sujeitos, desenvolver abordagens de medição mais precisas, convidar novos colaboradores para trabalhar no projeto como um estudo multicêntrico e mudar o delineamento do estudo.
- **Domínio técnico.** Os investigadores devem ter as habilidades, o equipamento e a experiência necessários para delinear o estudo, recrutar os sujeitos, medir as variáveis e manejar e analisar os dados. Os consultores podem ajudar nos aspectos técnicos que os investigadores não dominam, mas para as áreas importantes do estudo é importante ter um colaborador experiente com maior envolvimento no estudo no papel de um co-investigador. Por exemplo, é geralmente bom incluir um estatístico como membro do

grupo de pesquisa desde o início do processo de planejamento. A estratégia mais fácil é usar abordagens familiares e estabelecidas, pois o processo de desenvolver novos métodos e habilidades demanda tempo e é de resultado incerto. Quando for necessário desenvolver uma abordagem nova específica, como, por exemplo, um questionário novo, é preciso ir atrás dos conhecimentos técnicos sobre como proceder sua elaboração.

- **Tempo e custos envolvidos.** É importante estimar os custos de cada componente do projeto, tendo em mente que o tempo e os recursos financeiros necessários geralmente irão exceder o planejado. Se os custos são proibitivos, as únicas opções são considerar um delineamento menos dispendioso ou buscar fontes adicionais de financiamento. Se o estudo for muito caro ou demandar muito tempo, é melhor sabê-lo de antemão, quando a questão ainda pode ser modificada ou abandonada, antes de despende muito esforço.
- **Escopo.** Frequentemente surgem problemas quando um investigador tenta fazer demais, realizando muitas medições em ocasiões repetidas em um número grande de sujeitos, em uma tentativa de responder muitas questões de pesquisa. A solução é reduzir o escopo do estudo e focar somente os objetivos mais importantes. Pode ser difícil desistir da oportunidade de responder questões secundárias interessantes, mas o benefício pode ser uma resposta melhor para a questão principal.

Interessante

O investigador pode ter muitas motivações para se aventurar em uma determinada questão de pesquisa: porque poderá conseguir suporte financeiro, porque é uma nova etapa lógica ou importante na construção de uma carreira, ou porque chegar à verdade sobre o assunto parece interessante. Nos apraz essa última motivação; ela cresce à medida que é exercida e fornece a intensidade de esforço necessária para superar os vários obstáculos e frustrações envolvidos no processo. No entanto, é melhor confirmar que ele não seja a única pessoa entusiasmada com uma determinada questão de pesquisa. É importante confirmar o interesse sobre uma questão com mentores e especialistas de fora do grupo antes de despende muita energia para desenvolver um plano de pesquisa ou proposta de auxílio que os pares e as agências de financiamento poderão considerar de pouca importância.

Nova (original, inovadora)

Boas pesquisas clínicas produzem informações novas. Um estudo que meramente reitera o que já foi estabelecido não vale o esforço e os recursos despendidos. A potencial novidade do estudo proposto pode ser avaliada revisando-se amplamente a literatura, consultando-se especialistas que conhecem as pesquisas em andamento e pesquisando-se listas de projetos já financiados pelas agências, usando-se a listagem do NIH Computer Retrieval of Information on Scientific Projects (CRISP). Embora o caráter original seja um critério importante, a questão não precisa ser totalmente inovadora. Pode valer a pena questionar se uma observação anterior pode ser repetida, se os achados de uma população se aplicam a outra ou se o avanço nas técnicas de aferição pode esclarecer a relação entre fatores de risco conhecidos e uma doença. Um estudo confirmatório é especialmente útil se evita as limitações de estudos anteriores.

Ética

Uma boa questão de pesquisa deve ser ética. Se o estudo impõe riscos físicos ou invasão de privacidade inaceitáveis (Capítulo 14), o investigador deve buscar outras formas de responder à questão. Caso haja incerteza sobre se um estudo é ético, é importante discuti-lo em um estágio inicial com um representante do Comitê de Ética em Pesquisa da sua instituição.

Relevante

Dentre as características de uma boa questão de pesquisa, nenhuma é mais importante do que sua relevância. Uma forma de decidir sobre a relevância é imaginar os vários desfechos que poderiam ocorrer e considerar como cada um poderia trazer avanços para o conhecimento científico, influenciar o manejo clínico e as políticas de saúde ou direcionar pesquisas futuras. Quando não houver certeza sobre a relevância, pode ser melhor, antes, discutir a idéia com mentores, clínicos ou especialistas na área.

DESENVOLVENDO A QUESTÃO DE PESQUISA E O PLANO DE ESTUDO

Vale a pena colocar no papel, em um estágio preliminar, a questão de pesquisa e o **anteprojeto** (esboço do plano de estudo, de 1 página) (Apêndice 1.1). Isso exige uma certa autodisciplina, mas obriga o investigador a tornar mais claras suas idéias sobre o plano de estudo e a identificar problemas específicos que podem demandar mais atenção. O anteprojeto também fornece uma base para os colaboradores poderem contribuir com sugestões específicas.

Problemas e soluções

Dois tipos gerais de soluções para problemas envolvidos no desenvolvimento de uma questão de pesquisa merecem especial atenção. A primeira solução é buscar um bom aconselhamento. Para tanto, recomenda-se incluir no grupo de pesquisa representantes de cada um dos principais aspectos do estudo, incluindo ao menos um pesquisador sênior. Além disso, é aconselhável consultar especialistas para a localização de pesquisas sobre o assunto e para a escolha e definição das técnicas de medição. Em certas ocasiões um especialista local será suficiente, mas muitas vezes é útil contatar pesquisadores de outras instituições que publicaram trabalhos pertinentes ao assunto estudado. Um investigador iniciante pode sentir-se intimidado pela idéia de escrever ou ligar para alguém que conhece apenas como autor no *Journal of the American Medical Association*, mas a maioria dos cientistas responde de forma favorável a esses pedidos.

A segunda solução é permitir que o plano de estudo se desenvolva gradualmente através de um processo iterativo de delineamento, revisão, pré-teste e reformulação. Uma vez escrito o anteprojeto, os colaboradores farão sugestões que irão resultar em mudanças importantes. À medida que o protocolo vai tomando forma, um pequeno pré-teste sobre número e disponibilidade dos potenciais sujeitos pode alterar o plano traçado para o recrutamento. O teste preferido de imagem, por exemplo, pode ser de custo proibitivo, exigindo a busca de uma alternativa menos dispendiosa. As qualidades necessárias para o investigador nessa etapa de planejamento da pesquisa são criatividade, persistência e capacidade de julgamento.

Questões principais e secundárias

Muitos estudos têm mais de uma questão de pesquisa. Os ensaios clínicos, em geral, abordam o efeito da intervenção sobre mais de um desfecho; por exemplo, o Women's Health Initiative foi delineado para determinar se a redução da ingestão de gordura alimentar poderia reduzir o risco de câncer de mama, mas uma questão secundária importante era avaliar o efeito sobre eventos coronarianos (5). Quase todos os estudos de coorte e de caso-controle examinam vários fatores de risco para cada desfecho. A vantagem de um delineamento com várias questões de pesquisa é a eficiência resultante, pois várias respostas poderão surgir de um único estudo. As desvantagens são o aumento de complexidade do delineamento e da implementação do estudo e das inferências estatísticas a partir de múltiplas hipóteses (Capítulo 5). Uma estratégia sensata é determinar uma única questão

de pesquisa principal que norteará o desenvolvimento do plano de estudo e a estimativa do tamanho de amostra. Essa questão pode ser suplementada por questões de pesquisa secundárias sobre outros preditores ou desfechos que também poderão trazer conclusões de valor.

PESQUISA TRANSLACIONAL

A **pesquisa translacional** preocupa-se em como traduzir achados da torre de marfim da academia para o "mundo real". Existem dois tipos de pesquisa translacional (6) (Figura 2.2):

- Aplicação de achados da pesquisa básica em estudos clínicos com pacientes (às vezes abreviado como **T1**), e
- Aplicação de achados desses estudos para alterar práticas de saúde na comunidade (às vezes abreviado como **T2**).

Ambas as formas de pesquisa translacional requerem a identificação de um achado de pesquisa para ser "traduzido". Assim como um tradutor literário precisa primeiro identificar o romance ou poema que irá traduzir, para realizar uma pesquisa translacional deve-se primeiro identificar um achado científico meritório. Os projetos de pesquisa translacional são geralmente limitados pela qualidade da fonte do material. Então pense direto em Tolstoy: quanto maior o valor de um achado de pesquisa básica ou de um ensaio clínico, maior será o mérito de uma pesquisa translacional. Portanto, é importante prestar atenção aos seus colegas pesquisadores quando estiverem conversando sobre os últimos achados de suas pesquisas, às apresentações sobre métodos novos em congressos e a especulações na literatura sobre mecanismos.

Traduzindo pesquisas do laboratório para a prática clínica (T1)

Uma série de **ferramentas novas** se tornaram disponíveis para investigações clínicas, incluindo a análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), *arrays* de expressão gênica, exames de imagem e proteômica. Do ponto de vista de um pesquisador clínico, não há nada intrinsecamente diferente sobre qualquer uma dessas medidas ou resultados de testes. Os capítulos sobre aferições serão úteis para pla-

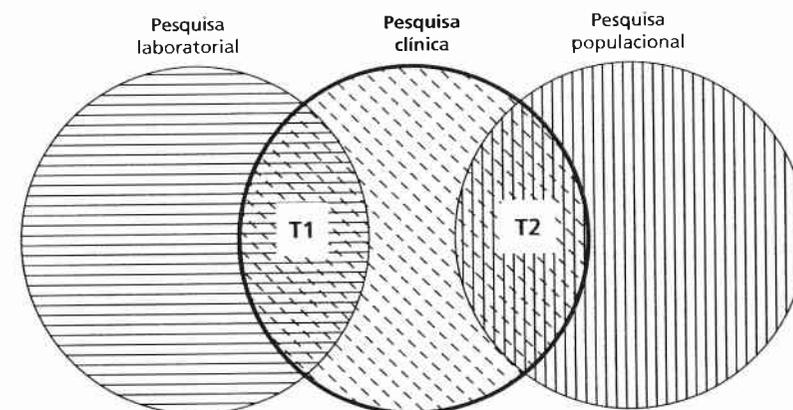


FIGURA 2.2 A pesquisa translacional é o componente da pesquisa clínica que interage com a pesquisa laboratorial (área hachurada T1) ou com a pesquisa populacional (área hachurada T2).

nejar estudos envolvendo esses tipos de medidas; também serão úteis as orientações sobre delineamentos de estudos, amostragem e tamanho de amostra. Um aspecto especialmente relevante nesse contexto é como proceder quanto a testes de hipóteses múltiplas.

No entanto, em comparação com a pesquisa clínica tradicional, para ser um pesquisador translacional T1 de sucesso, é necessário ter habilidades adicionais ou identificar um colaborador que tenha essas habilidades. A **pesquisa da bancada ao leito** requer um conhecimento profundo sobre a ciência básica envolvida. Embora muitos pesquisadores clínicos acreditem que possam dominar esse conhecimento – assim como muitos pesquisadores da área básica acreditam que a pesquisa clínica não requer nenhum treinamento especial – na prática, as habilidades envolvidas são muito diferentes. Por exemplo, suponha que um cientista da área básica tenha identificado um gene que afeta o ritmo circadiano em ratos. Um **investigador clínico** tem acesso a um estudo de coorte com dados sobre os ciclos de sono de indivíduos e um banco com DNA armazenado e deseja estudar se existe associação entre polimorfismos no homólogo humano desse gene e padrões de sono em humanos. Para propor um estudo T1 sobre essa associação, é preciso buscar colaboradores familiarizados com o gene envolvido bem como com as vantagens e limitações dos vários métodos de genotipagem.

Agora imagine que um **investigador de laboratório** tenha descoberto um padrão singular de expressão gênica em amostras de biópsias de pacientes com câncer de mama. Ele não deve propor um estudo sobre seu uso como teste diagnóstico para câncer de mama sem colaborar com alguém que conheça bem a importância da confiabilidade teste-reteste, curvas ROC, amostragem e cegamento, bem como os efeitos da probabilidade prévia de doença sobre a aplicabilidade de sua descoberta. Uma boa pesquisa translacional requer conhecimento sobre mais de uma área. Assim, por exemplo, uma equipe de pesquisa interessada em testar um novo medicamento precisa ter cientistas familiarizados com biologia molecular, farmacocinética, farmacodinâmica, ensaios clínicos de Fase I e com a prática médica.

Traduzindo pesquisas de estudos clínicos para a população (T2)

Para conduzir estudos que tentam aplicar os achados de ensaios clínicos para populações maiores e mais diversificadas, é preciso saber identificar grupos de alto risco ou negligenciados, compreender a diferença entre rastreamento e diagnóstico e saber implementar mudanças nos sistemas de saúde. Do ponto de vista prático, esse tipo de pesquisa geralmente requer acesso a grandes grupos de pacientes (ou médicos), como aqueles conveniados a planos de saúde. O apoio e aconselhamento do chefe do departamento, de um chefe de serviço de um hospital afiliado ou do líder da sociedade médica local podem ser úteis ao planejar esses estudos.

Alguns investigadores tentam um atalho ao conduzir estudos translacionais desse tipo, estudando pacientes de seus colegas de trabalho (p. ex., em um ambulatório de um hospital acadêmico) em vez de buscar médicos da comunidade. Essa prática é semelhante a traduzir uma peça do Aristóteles para o grego moderno – continuará não sendo muito útil para leitores de língua inglesa. O Capítulo 18 enfatiza a importância de se estender o alcance da pesquisa o máximo possível para dentro da comunidade.

O esquema amostral frequentemente é um problema ao se estudar se os resultados de uma pesquisa podem ou não se aplicar na população geral. Por exemplo, em um estudo para saber se um novo programa de dieta e de exercício físico focado na unidade de saúde terá efeito na comunidade, pode não ser possível alocar separadamente pacientes individuais para as intervenções. Uma solução seria usar serviços de saúde como unidades de randomização; para isso certamente seria necessário consultar algum especialista em amostragem por conglomerados e nas análises estatísticas envolvidas. Muitos projetos

de pesquisa T2 usam variáveis substitutas de “processo” como desfechos. Por exemplo, se ensaios clínicos já demonstraram que um novo tratamento reduz a mortalidade por sepse, um estudo translacional não precisaria necessariamente usar a mortalidade como desfecho. Ele poderia simplesmente examinar diferentes abordagens para implementar o protocolo de tratamento, usando como variável de desfecho a porcentagem de pacientes com sepsis cujo tratamento seguiu o protocolo.

RESUMO

1. Todos os estudos partem de uma **questão de pesquisa** que aborda aquilo que o investigador gostaria de saber. A meta é encontrar uma questão relevante que possa ser desenvolvida em um bom plano de estudo.
2. Um ingrediente fundamental para o desenvolvimento de uma boa questão de pesquisa é o **domínio do assunto**, que pode ser adquirido com uma revisão ampla e continuada dos trabalhos de pesquisa sobre o assunto, publicados ou não. Outro ingrediente fundamental é a **experiência**, e, assim, a decisão mais importante para o iniciante é escolher um ou dois pesquisadores seniores para atuarem como seus **mentores**.
3. Boas questões de pesquisa surgem de **artigos médicos e conferências**, de um pensamento crítico sobre a **prática clínica** e seus problemas, da aplicação de **novos conceitos e métodos** a questões antigas e de idéias que surgem das atividades de **ensino** e durante **devancios**.
4. Antes de dedicar muito tempo e esforço para escrever uma proposta ou realizar um estudo, o investigador deve avaliar se a questão de pesquisa e o plano de estudo são **FINER: factíveis, interessantes, novos** (inovadores, originais), **éticos** e **relevantes**.
5. Em um estágio inicial, a questão de pesquisa deve ser escrita em um **plano de estudo** de 1 página que descreva quantos sujeitos serão necessários, como eles serão selecionados e como as aferições serão feitas.
6. Desenvolver a questão de pesquisa e o plano de estudo é um **processo iterativo** que envolve conversas com consultores e amigos, familiaridade com a literatura e estudos-piloto de abordagens de recrutamento e medição. As qualidades necessárias a um investigador são **criatividade, persistência e capacidade de julgamento**.
7. A maior parte dos estudos tem mais de uma questão, mas é aconselhável focar em **uma única questão principal** ao delinear e implementar o estudo.
8. A **pesquisa translacional** é um tipo de pesquisa clínica que estuda como aplicar os achados da ciência básica para estudos com pacientes (**T1**), e então como aplicar esses achados para melhorar as práticas de saúde na comunidade (**T2**); requer a colaboração de investigadores com experiências que variam desde o **laboratório até estudos populacionais**, usando os **métodos de pesquisa clínica** apresentados neste livro.

REFERÊNCIAS

1. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
2. Quinn J, Cummings S, Callahan M, et al. Suturing versus conservative management of lacerations of the hand: randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 299-301.

8

Delineando Estudos

Transversais e de Caso-Controle

Thomas B. Newman, Warren S. Browner,
Steven R. Cummings e Stephen B. Hulley

O Capítulo 7 tratou de estudos de coorte, em que a seqüência das medições é a mesma da cronologia de causa e efeito: primeiro, mede-se o preditor e, depois (após um intervalo de seguimento), o desfecho. Neste capítulo, trataremos de dois tipos de estudos observacionais que não são guiados por essa seqüência lógica temporal.

No **estudo transversal**, todas as medições são feitas em uma única ocasião ou durante um curto período de tempo. Sorteia-se uma amostra da população e examinam-se as distribuições das variáveis dentro dessa amostra, designando as variáveis preditora e de desfecho com base na plausibilidade biológica e em informações de outras fontes. O **estudo de caso-controle** inverte a seqüência temporal. Começa-se selecionando uma amostra de uma população de pacientes com o desfecho (casos) e outra amostra de uma população sem o desfecho (controles); então, comparam-se os níveis das variáveis preditoras nas duas amostras para determinar quais delas estão associadas ao desfecho e podem causá-lo.

ESTUDOS TRANSVERSAIS

Estrutura

A estrutura do estudo transversal é semelhante à do estudo de coorte; porém, no estudo transversal, todas as medições são feitas em um único momento, sem período de seguimento (Figura 8.1). Os delineamentos transversais são úteis quando se quer descrever variáveis e seus padrões de distribuição. Por exemplo, o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, Inquérito Nacional sobre Saúde e Nutrição) entrevista e examina periodicamente uma amostra que deveria representar toda a população dos Estados Unidos. Inquéritos do NHANES têm sido feitos periodicamente, e um estudo de seguimento (*follow-up*; estudo de coorte) do NHANES foi acrescentado ao delineamento transversal original. Cada um desses estudos transversais é fonte importante de informações sobre a saúde e os hábitos da população norte-americana no ano em que o estudo é realizado, fornecendo estimativas como a prevalência de tabagismo em vários grupos demográficos. Todas as bases de dados do NHANES estão disponíveis para uso público.

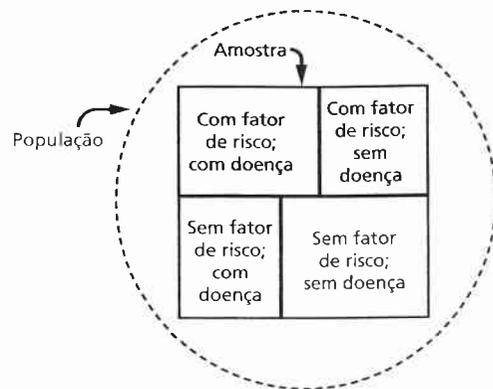


FIGURA 8.1 Em um estudo transversal, o investigador: (a) seleciona uma amostra da população e (b) mede as variáveis preditora e de desfecho (p. ex., presença ou ausência de fator de risco e de doença).

Estudos transversais também podem examinar associações. Porém, nesse caso, as variáveis preditoras e de desfecho são definidas apenas com base nas hipóteses de causa-efeito do investigador e não no delineamento do estudo. Essa definição é mais fácil para fatores constitucionais, como idade e raça, pois, como eles não podem ser alterados pelo efeito de outras variáveis, só podem ser considerados preditores. Para a maioria das variáveis, no entanto, a escolha se torna mais difícil. Por exemplo, o NHANES III encontrou associação transversal entre obesidade infantil e número de horas em que a criança assiste televisão (1). Rotular a obesidade ou o assistir televisão como desfecho depende da questão de interesse do investigador.

Ao contrário dos estudos de coorte, que têm uma dimensão de tempo longitudinal e que podem ser usados para estimar a **incidência** (a proporção que *desenvolve* a doença ou condição clínica ao longo do tempo), os estudos transversais geralmente fornecem informações apenas sobre a **prevalência**, isto é, a proporção que *tem* a doença ou condição clínica em um determinado momento (Tabela 8.1). A prevalência é útil para o planejador da área da saúde que pretende saber quantas pessoas têm determinadas doenças, para que possa alocar recursos para cuidar dessas pessoas; é útil também ao médico que precisa

TABELA 8.1 Estatísticas para expressar a frequência de uma doença em estudos observacionais

Tipo de estudo	Estatística	Definição
Coorte	Taxa de incidência	Número de pessoas que desenvolve a doença ou condição clínica Número de pessoas em risco × Tempo em risco
Caso-controle	Prevalência	Número de pessoas que tem a doença ou condição clínica Número de pessoas em risco
Ambos	Incidência cumulativa	Número de pessoas que desenvolve (coorte) ou relata já ter desenvolvido (transversal) uma doença ou condição clínica Número de pessoas em risco

estimar a probabilidade de o paciente que está sentado à sua frente ter uma certa doença. Ao analisar estudos transversais, a prevalência do desfecho é comparada entre os indivíduos com e sem uma exposição, fornecendo a prevalência relativa do desfecho, o equivalente para estudos transversais do risco relativo. Um exemplo de cálculo de prevalência e prevalência relativa é fornecido no Apêndice 8A.

Às vezes, os estudos transversais descrevem a prevalência de já se ter feito algo ou de já se ter tido uma doença ou condição clínica. Nesse caso, a prevalência é o mesmo que a **incidência acumulada**, e é importante assegurar que o tempo de seguimento é o mesmo naqueles expostos e não-expostos. Isso é ilustrado no Exemplo 8.1, no qual a prevalência de já se ter fumado foi estudada em um estudo transversal sobre crianças com diferentes níveis de exposição a filmes nos quais os atores fumam. Obviamente, as crianças que tinham visto mais filmes também eram mais velhas e, portanto, tiveram mais tempo para experimentarem o fumo; por esse motivo, foi muito importante ajustar para idade na hora de fazer as análises (o ajuste multivariado é discutido no Capítulo 9).

Exemplo 8.1 Estudo transversal

Para determinar se a exposição a filmes nos quais os atores fumam está associada a uma pessoa começar a fumar, Sargent e colaboradores (2):

1. **Selecionaram a amostra:** fizeram um inquérito com discagem de dígito aleatório de 6.522 crianças de 10 a 14 anos.
2. **Mediram as variáveis:** quantificaram o hábito de fumar em 532 filmes conhecidos e perguntaram para cada sujeito qual, de um subconjunto de 50 filmes escolhidos aleatoriamente, ele havia visto. Os sujeitos foram também indagados sobre uma série de co-variáveis como idade, raça, sexo, hábito tabagista e escolaridade dos pais, busca por sensações (p.ex., "gosto de fazer coisas perigosas") e auto-estima (p.ex., "eu gostaria de ser outra pessoa"). A variável de desfecho foi se a criança já experimentou fumar um cigarro.

A prevalência de já ter fumado um cigarro variou de 2% no quartil inferior de exposição ao tabagismo nos filmes a 22% no quartil superior. Após ajustar para idade e outros confundidores, as razões de chance foram muito mais baixas porém ainda estatisticamente significativas: 1,7, 1,8 e 2,6 para o segundo, terceiro e quarto quartil de exposição ao tabagismo em filmes, em comparação com o quartil inferior. Com base nas razões de chances ajustadas, os autores estimaram que 38% da iniciação do hábito tabagista era atribuível à exposição a filmes nos quais os atores fumavam.

Pontos fortes e pontos fracos dos estudos transversais

Um ponto forte importante dos estudos transversais em relação aos estudos de coorte e aos ensaios clínicos é que não é necessário esperar pela ocorrência do desfecho. Isso faz com que esses estudos sejam rápidos e de baixo custo. Além disso, impede que haja perdas no seguimento. É possível fazer um estudo transversal como primeiro passo em um estudo de coorte ou ensaio clínico com pouco ou nenhum custo adicional. Os resultados podem definir as características demográficas e clínicas do grupo de estudo na linha de base e podem mesmo revelar associações transversais interessantes.

Um ponto fraco dos estudos transversais é que é difícil estabelecer relações causais a partir de dados oriundos de um corte transversal no tempo. Os estudos transversais são também pouco práticos para estudar doenças raras em amostra de indivíduos da população geral. Um estudo transversal sobre câncer de estômago em uma população geral de

homens de 45 a 59 anos, por exemplo, necessitaria de, aproximadamente, 10 mil sujeitos para encontrar um único caso.

É possível usar estudos transversais para avaliar doenças raras quando a amostra é selecionada de uma população de pacientes doentes em vez da população geral. Uma **série de casos** desse tipo funciona melhor para descrever características da doença do que para analisar diferenças entre esses pacientes e pessoas saudáveis. No entanto, às vezes é possível, por meio de comparações informais com a experiência prévia, identificar fatores de risco muito fortes. Por exemplo, dos primeiros mil pacientes que tinham AIDS, 727 eram homens homossexuais ou bissexuais, e 236 usavam drogas injetáveis (3). Não foi necessário um grupo-controle formal para concluir que esses grupos apresentavam maior risco que a população geral. Além disso, é possível que haja associações de interesse clínico em uma amostra de pacientes com uma doença (p. ex., risco maior de sarcoma de Kaposi em pacientes com AIDS que eram homossexuais do que em usuários de drogas injetáveis).

O fato de estudos transversais medirem apenas prevalência, e não incidência, limita sua capacidade de estabelecer prognóstico, história natural e causalidade. Para demonstrar causalidade, é preciso mostrar que a incidência da doença é diferente nas pessoas expostas a um fator de risco. Como a prevalência nada mais é do que o produto da incidência pela duração da doença, um fator que está associado a uma maior prevalência pode ser causa da doença, mas também pode estar associado a uma duração mais prolongada. Por exemplo, a prevalência de depressão grave depende não somente de sua incidência, mas também da duração dos episódios, da taxa de suicídio e da resposta às medicações usadas. Por esse motivo, quando estudos transversais mostram uma maior razão de prevalências, isso pode ocorrer porque a doença é mais freqüente naqueles expostos ou porque ela tem uma duração maior nesse grupo.

Séries (painéis) de inquéritos

Uma série de estudos transversais de uma única população observada em vários momentos diferentes pode ser usada para inferir sobre mudanças em padrões que variam com o tempo. Por exemplo, Zito e colaboradores (4), usando inquéritos transversais anuais, relataram que a prevalência do uso de medicações psicotrópicas controladas em jovens com menos de 20 anos de idade aumentou mais de três vezes entre 1987 e 1996 em uma população do Medicaid na região do *mid-Atlantic*, nos Estados Unidos. Não foi um delineamento de coorte porque não houve seguimento de um único grupo de pessoas; a população sofreu mudanças no tempo devido a nascimentos, óbitos, envelhecimento, migração e alterações na elegibilidade.

ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

Estrutura

Exceto para as doenças mais comuns, é muito caro usar estudos de coorte ou estudos transversais de amostras da população geral na investigação da causalidade. Cada um desses estudos exigiria milhares de sujeitos para a identificação de fatores de risco para uma doença rara, como câncer de estômago. Uma série de casos de pacientes com a doença, por sua vez, poderia identificar um fator de risco óbvio (como, p. ex., para a AIDS, uso de drogas injetáveis), a partir de conhecimentos prévios sobre a prevalência do fator de risco na população geral. Para a maioria dos fatores de risco, no entanto, é necessário montar um grupo-controle, de referência, para que a prevalência do fator de risco nos sujeitos com a doença (casos) possa ser comparada com a prevalência em sujeitos sem a doença (controles).

A estrutura **retrospectiva** de um estudo de caso-controle é mostrada na Figura 8.2. O estudo identifica um grupo de sujeitos com a doença e outro sem, e então olha para o

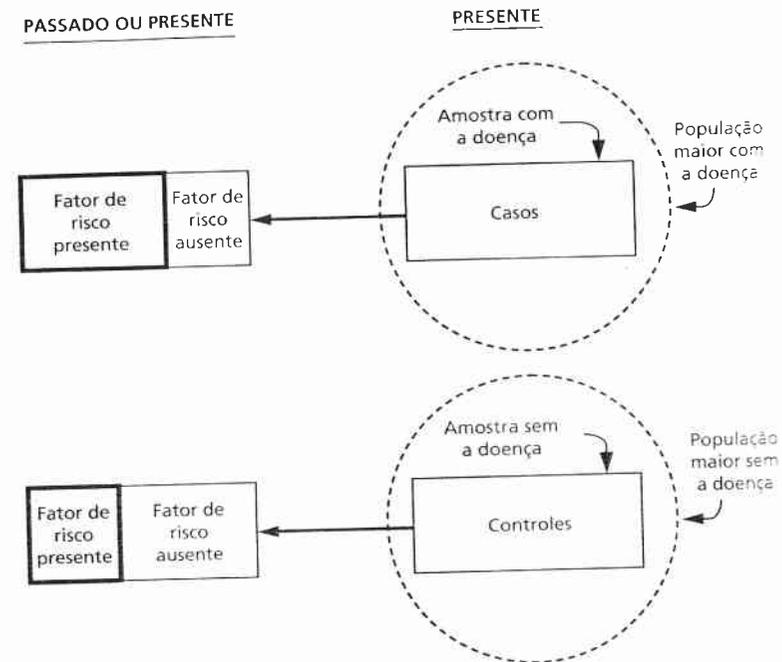


FIGURA 8.2 Em um estudo de caso-controle, o investigador: (a) seleciona uma amostra de uma população de sujeitos com a doença (casos); (b) seleciona uma amostra de uma população em risco que não tenha a doença (controles); e (c) mede as variáveis predictoras.

passado para identificar diferenças nas variáveis predictoras que possam explicar por que os casos desenvolveram a doença e os controles não.

Os estudos de caso-controle surgiram como estudos epidemiológicos que buscavam identificar fatores de risco para doenças. Portanto, o desfecho tradicionalmente usado para definir casos e controles tem sido a presença ou ausência de uma doença. Por esse motivo, e também para facilitar a discussão, consideramos “casos” aqueles indivíduos que têm a doença. No entanto, o delineamento de caso-controle também pode ser usado para examinar outros desfechos, como invalidez em indivíduos já doentes. Além disso, quando desfechos indesejados são a regra e não a exceção, os casos em um estudo de caso-controle podem ser aqueles raros pacientes com um bom desfecho, como a recuperação de uma doença normalmente fatal.

Os estudos de caso-controle são o “tinto da casa” da lista de vinhos de delineamentos de pesquisa: são mais modestos e um pouco mais arriscados que as outras seleções, mas muito menos caros e, às vezes, surpreendentemente bons. O delineamento de um estudo de caso-controle é desafiador devido às várias oportunidades para a ocorrência de vieses; porém, há muitos exemplos de estudos de caso-controle bem-delineados que produziram resultados importantes. Eles incluem as associações entre o uso materno de dietilstilbestrol (DES) e câncer vaginal em suas filhas (um estudo clássico que forneceu uma conclusão definitiva com base em apenas sete casos) (5) e a posição de decúbito ventral e sua relação com a síndrome da morte súbita do lactente (6), um resultado simples que salvou a vida de milhares de crianças.

Exemplo 8.2 Estudo de caso-controle

Como a vitamina K intramuscular (IM) é administrada rotineiramente em recém-nascidos nos Estados Unidos, dois estudos que mostraram um aumento de duas vezes no risco de câncer infantil em crianças que receberam vitamina K por via intramuscular causaram bastante polêmica (7,8). Para investigar essa associação mais detalhadamente, investigadores alemães (9):

1. **Selecionaram a amostra de casos.** 107 crianças com leucemia nos Registros de Câncer Infantil da Alemanha.
2. **Selecionaram a amostra de controles.** 107 crianças pareadas por sexo e data de nascimento e selecionadas aleatoriamente dentre as crianças que moravam na mesma cidade que os casos no momento do diagnóstico (com base nos registros residenciais fornecidos pela prefeitura).
3. **Mediram a variável preditora.** Revisaram registros médicos para determinar quais casos e controles haviam recebido vitamina K intramuscular logo após o nascimento.

Os autores descobriram que 69 dos 107 casos (64%) e 63 dos 107 controles (59%) haviam sido expostos à vitamina K IM, com uma razão de chances (odds ratio) de 1,2 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,7 a 2,3). (Veja Apêndice 8A para o cálculo.) Portanto, esse estudo não confirmou a associação entre a aplicação de vitamina K IM logo após o nascimento e a subsequente leucemia infantil. A estimativa-ponto e o limite superior do IC de 95% deixaram em aberto a possibilidade de um aumento clinicamente importante da leucemia na população da qual foram selecionadas as amostras, porém vários outros estudos e uma análise usando um grupo-controle adicional no estudo descrito nesse exemplo também não confirmaram a associação (10,11).

Os estudos de caso-controle não podem produzir estimativas sobre a incidência ou prevalência de uma doença, pois a proporção de sujeitos com a doença no estudo é determinada pelo número de casos e controles que o investigador decide mostrar, e não pelas suas proporções na população. O que os estudos de caso-controle podem fornecer são informações descritivas sobre as características dos casos e, o que é mais importante, uma estimativa da magnitude da associação entre cada variável preditora e a presença ou ausência da doença. Essas estimativas são expressas na forma de razão de chances (*odds ratio*, razão de *odds*), que se aproxima do risco relativo se a prevalência da doença não for muito elevada (em torno de 10% ou menos) (Apêndice 8B).

Pontos fortes dos estudos de caso-controle

Eficiência para desfechos raros. Uma das principais vantagens dos estudos de caso-controle é o grande número de informações que podem ser fornecidas rapidamente a partir de um número relativamente pequeno de sujeitos. Considere um estudo sobre o efeito da circuncisão no carcinoma subsequente do pênis. Esse câncer é muito raro em homens circuncidados, mas também é raro em homens não-circuncidados. A sua incidência cumulativa ao longo da vida do indivíduo é de aproximadamente 0,16% (12). Para realizar um estudo de coorte com uma probabilidade razoável (80%) de detectar um fator de risco muito forte (p. ex., um risco relativo de 50), seria necessário incluir mais de 6 mil homens, pressupondo proporções grosseiramente iguais de circuncidados e não-circuncidados. Um ensaio clínico randomizado sobre circuncisão no nascimento exigiria o mesmo tamanho de amostra, mas os casos ocorreriam em média 67 anos após o ingresso no estudo. Seriam necessárias três gerações de epidemiologistas para acompanhar os sujeitos.

Agora considere um estudo de caso-controle sobre a mesma questão. Para a mesma probabilidade de detecção do mesmo risco relativo, seriam necessários apenas 16 casos e 16 controles (e não muito tempo despendido pelo investigador). Para doenças raras ou com longos períodos de latência entre a exposição e a doença, os estudos de caso-controle são muito mais eficientes que os outros delineamentos. Muitas vezes, inclusive, são a única opção factível.

Utilidade na geração de hipóteses. A abordagem retrospectiva dos estudos de caso-controle e o seu potencial para estudar um grande número de variáveis preditoras os tornam úteis para a geração de hipóteses sobre as causas de um novo surto de doença. Por exemplo, um estudo de caso-controle sobre uma epidemia de insuficiência renal aguda em crianças do Haiti (13) encontrou uma razão de chances de 53 para a ingestão de xarope de paracetamol fabricado na região. Investigações mais detalhadas revelaram que a insuficiência renal foi causada pela intoxicação por dietileno glicol, que contaminou a solução de glicrina usada na fabricação do paracetamol.

Pontos fracos dos estudos de caso-controle

Apesar das vantagens dos estudos de caso-controle, eles apresentam também algumas limitações importantes. As informações que esses estudos podem fornecer são limitadas; a não ser que haja dados sobre a população e sobre o momento no tempo em que os casos surgiram, não há como estimar diretamente a incidência ou prevalência da doença, nem o risco atribuível ou o excesso de risco. Outro problema é que é possível estudar apenas um único desfecho (presença ou ausência da doença, que foi também o critério para selecionar as duas amostras), enquanto os estudos de coorte e transversais (e também os ensaios clínicos) podem estudar diversas variáveis de desfecho. A maior limitação dos estudos de caso-controle, porém, é a grande **suscetibilidade a vieses**. Esses vieses provêm principalmente de duas fontes: amostragem separada dos casos e dos controles e aferição retrospectiva das variáveis preditoras. Essas duas fontes de vieses e as estratégias para lidar com elas são abordadas nas próximas duas seções.

Viés de amostragem e como controlá-lo

A amostragem em um estudo de caso-controle começa com os casos. A amostra ideal dos casos é uma amostra completa ou aleatória de todos os indivíduos que desenvolveram a doença em estudo. No entanto, surge um problema imediato. Como saber quem desenvolveu a doença e quem não a desenvolveu? Em estudos transversais e de coorte, a doença é buscada sistematicamente em todos os participantes do estudo; porém, nos estudos de caso-controle, os casos devem ser amostrados de pacientes nos quais a doença já foi diagnosticada e que estão disponíveis para estudo. Essa amostra não é representativa de todos os pacientes que desenvolveram a doença, uma vez que aqueles que não foram diagnosticados, foram mal diagnosticados, não estão disponíveis ou já faleceram têm uma probabilidade menor de serem incluídos (Figura 8.3).

Em geral, o viés de amostragem torna-se preocupante quando a não-representatividade da amostra de casos está relacionada ao fator de risco estudado. Doenças que normalmente exigem hospitalização e que são de fácil diagnóstico, como fratura de bacia e amputações traumáticas, podem ser amostradas seguramente a partir dos casos diagnosticados e acessíveis. Por outro lado, condições clínicas que podem não chegar ao cuidado médico não são adequadas para esses estudos retrospectivos devido à seletividade que precede o diagnóstico. Por exemplo, mulheres atendidas em um ambulatório de ginecologia com aborto espontâneo no primeiro trimestre provavelmente diferem do total da população de mulheres com aborto espontâneo, pois são mais representativas das mulheres com acesso mais fácil ao ambulatório de ginecologia ou daquelas com complicações. Se uma variável preditora

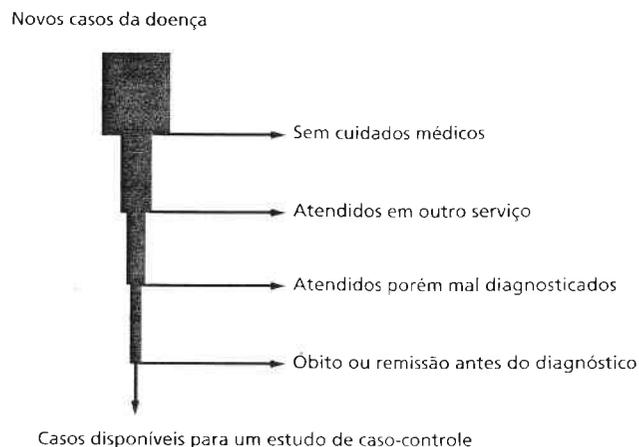


FIGURA 8.3 Motivos pelos quais os casos em um estudo de caso-controle podem não ser representativos de todos os casos com a doença.

de interesse está associada ao cuidado ginecológico na população (como uso de dispositivo intra-uterino [DIU] no passado), amostrar os casos a partir de ambulatório de ginecologia poderia ser fonte importante de viés. Se, por outro lado, o preditor não está relacionado ao cuidado ginecológico (como no caso do tipo sanguíneo da mulher), diminui a possibilidade de uma amostra de ambulatório não ser representativa.

Embora seja importante refletir sobre essas questões, na prática real a seleção dos casos é um processo simples, pois as fontes acessíveis de sujeitos são limitadas. Mesmo que a amostra dos casos não seja completamente representativa, ela pode ser tudo de que se dispõe para trabalhar. As decisões mais difíceis do delineamento de um estudo de caso-controle costumam estar relacionadas à seleção dos controles. A meta geral é amostrar os controles de uma população em risco para a doença que seja, nos demais aspectos, semelhante à dos casos. A seguir, apresentamos quatro estratégias para a amostragem de controles:

- **Controles hospitalares ou ambulatoriais.** Uma estratégia para compensar o possível viés de seleção causado pela obtenção dos casos em hospital ou ambulatório é selecionar os controles no mesmo local. Por exemplo, em um estudo sobre o uso de dispositivo intra-uterino (DIU) no passado como fator de risco para aborto espontâneo, os controles poderiam ser amostrados de uma população de mulheres que buscam cuidado médico para vaginite no mesmo ambulatório de ginecologia. Presume-se que esses controles, se comparados a uma amostra aleatória de mulheres da mesma região, representam melhor a população de mulheres que, se tivessem desenvolvido aborto espontâneo, teriam ido à clínica e se tornaram um caso no estudo.

No entanto, selecionar uma amostra não-representativa de controles para compensar por uma amostra não-representativa de casos pode ser problemático. Se o fator de risco de interesse também é causa das doenças que levam os controles a buscar atendimento médico, a prevalência do fator de risco no grupo-controle seria falsamente elevada, resultando em viés nos resultados do estudo em favor da hipótese nula. Se, por exemplo, muitas mulheres no grupo-controle tivessem vaginite e o uso de DIU aumentasse o risco de vaginite, haveria excesso de usuárias de DIU entre os controles, mascarando uma possível associação real entre o uso de DIU e o aborto espontâneo.

Como os sujeitos-controle de hospitais e ambulatórios geralmente apresentam problemas de saúde e suas doenças podem estar associadas aos fatores de risco estudados, seu uso pode dar origem a achados enviesados. Por esse motivo, a maior conveniência que eles proporcionam nem sempre compensa as ameaças que eles impõem à validade do estudo.

- **Pareamento.** O pareamento é um método simples de garantir que casos e controles sejam comparáveis em relação a fatores importantes que estão relacionados à doença mas que, neste estudo, não sejam de interesse para o investigador. Por exemplo, há tantos fatores de risco e doenças relacionados à idade e ao sexo que os resultados de um estudo podem não ser convincentes, a não ser que casos e controles sejam comparáveis quanto a essas duas variáveis. Uma forma de evitar esse problema é escolher controles que formem par com os casos em relação a essas variáveis preditoras constitucionais. Por exemplo, em um estudo que fez pareamento por sexo e idade (p. ex., pares com diferença de idades de até 2 anos), para um homem de 44 anos de idade, os investigadores precisam selecionar um controle do sexo masculino com idade variando entre 42 e 46 anos. Outra opção é assegurar que as proporções de homens em cada grupo etário sejam as mesmas nos casos e nos controles (um processo conhecido como pareamento por frequências). O pareamento tem, no entanto, suas consequências adversas, especialmente quando preditores suscetíveis a mudanças, como renda ou nível de colesterol sérico, são pareados. Os motivos para isso e as alternativas ao pareamento serão discutidos no Capítulo 9.
- **Uso de uma amostra de casos de base populacional.** Hoje é possível realizar estudos de caso-controle de base populacional para diversas patologias, graças à rápida expansão do uso de registros de doenças, tanto para populações geograficamente definidas como para sistemas de saúde complementar (*health maintenance organizations*, HMOs). O fato de os casos obtidos desses registros serem geralmente representativos da população geral de pacientes na área com a doença simplifica a escolha de um grupo-controle: os controles devem ser uma amostra representativa da população coberta pelo registro. No Exemplo 8.2, todos os residentes da cidade haviam sido registrados pela prefeitura local, o que facilitou o processo de amostragem. Quando há registros disponíveis, os estudos de caso-controle de base populacional são claramente a melhor escolha. À medida que o registro de doenças torna-se mais completo e a população coberta aproxima-se da estabilidade (pouca migração), o estudo de caso-controle de base populacional aproxima-se de um estudo de caso-controle aninhado em um estudo de coorte ou em um ensaio clínico (Capítulo 7). Quando é possível obter dados sobre os casos e os controles a partir de registros prévios (portanto, dispensando o consentimento informado e eliminando o viés de seleção que costuma acompanhar esse consentimento), esse delineamento tem o potencial de eliminar o viés de amostragem, pois tanto os casos como os controles são selecionados da mesma população. Ao delinear a amostragem de um estudo de caso-controle, é bom ter em mente o delineamento de **caso-controle aninhado** como modelo a ser seguido.
- **Uso de dois ou mais grupos-controle.** A seleção de um grupo-controle pode ser traiçoeira, especialmente quando os casos não são uma amostra representativa dos indivíduos que têm a doença. Portanto, é às vezes recomendável que se use dois ou mais grupos-controle selecionados de diferentes formas. O estudo do Public Health Service sobre a síndrome de Reye e sua associação ao uso de medicamentos (14), por exemplo, usou quatro tipos de controles: controles de serviços de emergência (atendidos na mesma emergência que o caso), controles hospitalares (internados no mesmo hospital que o caso), controles escolares (que frequentam a mesma escola ou creche que o caso) e controles comunitários (identificados por discagem aleatória). As razões de chances para o uso de salicilato obtidas da comparação de casos com cada um dos grupos-

controle (na ordem listada anteriormente) foram de 39, 66, 33 e 44, todas elas estatisticamente significativas. Achados consistentes de forte associação usando diferentes grupos-controle com diferentes tipos de viés de amostragem tornam mais convincente a inferência de que a associação representada no estudo é real na população.

Infelizmente, muitos fatores causais têm razões de chances muito próximas de 1, e vieses associados com diferentes estratégias de seleção de controles podem ameaçar a inferência causal. O que acontece quando os resultados dos grupos-controle são conflitantes? Isso, quando ocorre, pode ser útil, na medida em que revela a fragilidade inerente do método para abordar a questão de pesquisa em pauta. Se possível, o investigador deve buscar fontes adicionais de dados para tentar determinar a magnitude dos potenciais vieses de cada um dos grupos-controle. De qualquer forma, é melhor ter resultados não-consistentes e concluir que não se sabe a resposta do que ter apenas um grupo-controle e chegar à conclusão errada.

Viés de medição diferencial e como controlá-lo

O segundo problema característico de estudos de caso-controle é o viés devido ao **erro de aferição** causado pela estratégia retrospectiva de medição de variáveis preditoras, especialmente quando esse erro ocorre de forma diferenciada nos casos e nos controles. Por exemplo, estudos de caso-controle sobre malformações congênitas são suscetíveis ao **viés recordatório**: pais de bebês com malformações congênitas têm uma maior probabilidade de recordar exposições a medicamentos que pais de bebês normais. Isso porque os primeiros já estão preocupados com a causa da malformação. O viés recordatório não ocorre no estudo de corte, pois as perguntas sobre as exposições são feitas antes do nascimento da criança.

Além das estratégias para controlar vieses apresentadas no Capítulo 4 (padronização das definições operacionais das variáveis, escolha de abordagens objetivas, suplementação das variáveis principais com dados de várias fontes, etc.), duas estratégias específicas podem ser usadas para evitar vieses na medição dos fatores de risco em estudos de caso-controle:

- **Usar dados registrados antes da ocorrência do desfecho.** Por exemplo, em um estudo de caso-controle sobre a administração intramuscular de vitamina K como fator de risco para câncer, pode ser possível examinar os registros do acompanhamento pré-natal. Essa estratégia, embora excelente, depende da disponibilidade de informações registradas sobre o fator de risco de interesse que sejam de razoável confiabilidade. Por exemplo, os dados sobre a administração de vitamina K muitas vezes estavam ausentes nos registros médicos, e a forma de lidar com esses dados faltantes afetou os resultados de alguns estudos sobre vitamina K como fator de risco para câncer (10).
- **Usar cegamento (mascaramento).** A estratégia geral para o cegamento foi discutida no Capítulo 4, mas há algumas questões que são específicas ao delineamento de entrevistas em estudos de caso-controle. É possível cegar tanto os observadores quanto os sujeitos do estudo para o estado de caso ou controle de cada sujeito e para o fator de risco que está sendo estudado; portanto, há quatro tipos possíveis de cegamento (Tabela 8.2).

O ideal seria que nem os sujeitos do estudo nem os investigadores soubessem quem é caso e quem é controle, pois isso eliminaria o viés de medição diferencial da variável preditora. Porém, na prática, isso é muito difícil, pois os sujeitos sabem quando estão doentes ou saudáveis. Assim, somente é possível mascarar o estado de caso-controle quando os controles são selecionados dentre os pacientes que também apresentam doenças que acreditam estar relacionadas aos fatores de risco em estudo. (Obviamente, se a doença de qualquer um dos controles for relacionada ao fator de risco em estudo, ocorrerá viés de amostragem.) Os esforços de cegar os entrevistadores são prejudicados pela natureza óbvia de algumas

TABELA 8.2 Estratégias para o cegamento de questões de entrevista em um estudo de caso-controle

Indivíduo cegado	Cegamento para o estado de caso-controle	Cegamento para a medida do fator de risco
Sujeito	É possível se tanto os casos quanto os controles tiverem doenças que possam estar relacionadas ao fator de risco.	Incluir fatores de risco falsos, para despistar, e suspeitar quando eles diferirem entre casos e controles. O cegamento pode não ser possível quando o fator de risco para a doença já for de conhecimento público.
Observador	É possível se os casos não puderem ser distinguidos dos controles pela aparência. Porém, sinais sutis e declarações não-previstas dos sujeitos podem quebrar o cegamento alcançado.	É possível se o entrevistador não for o investigador, mas pode ser difícil de ser mantido.

doenças (é difícil um entrevistador não notar se o paciente tem icterícia ou se foi submetido a laringectomia) e pelos indícios percebidos nas respostas do paciente.

Em geral, é mais fácil cegar para o fator de risco em estudo do que para o estado de caso-controle. Os estudos de caso-controle muitas vezes são a primeira etapa na investigação de uma doença, portanto pode não haver um fator de risco de interesse especial. Quando há um fator de risco de maior interesse, os sujeitos do estudo e os entrevistadores podem ser mantidos alheios às hipóteses de pesquisa pela inclusão de questões sobre fatores de risco plausíveis, porém não-associados à doença, com o objetivo de despistá-los. Por exemplo, para testar a hipótese sobre se o consumo de mel estaria associado a um aumento do risco de botulismo infantil, poderiam ser incluídas na entrevista questões igualmente detalhadas sobre o consumo de geléia, iogurte e bananas. Esse tipo de cegamento não previne o viés diferencial, mas permite uma estimativa da ocorrência desse viés. Se os casos relatarem maior exposição ao mel, mas não houver aumento no consumo de outros alimentos, a possibilidade de viés de medição diferencial ficará reduzida. Essa estratégia não funcionaria se a associação entre botulismo infantil e mel já fosse de conhecimento público ou se os fatores de risco para despistar acabassem se mostrando fatores de risco verdadeiros.

Cegar o observador para o estado de caso-controle é uma estratégia excelente para **medições laboratoriais** e de imagem, como exames de sangue e de raio X. O cegamento, nessas circunstâncias, é de fácil aplicação e deve sempre ser usado. Alguém que não seja o indivíduo que fará a medição deve rotular cada espécime com um código de identificação. A importância do cegamento é ilustrada por 15 estudos de caso-controle que compararam medidas de massa óssea entre pacientes com fratura da bacia e controles; foram encontradas diferenças muito maiores nos estudos que usaram medições não-cegas que nos estudos cegos (15).

Estudos cruzados de casos (case-crossover studies)

Uma variante do delineamento de caso-controle, útil para estudar os efeitos a curto prazo de exposições intermitentes, é o delineamento cruzado de casos (*case-crossover design*) (16). Assim como ocorre com os estudos de caso-controle tradicionais, esses são estudos retrospectivos que iniciam com um grupo de casos: indivíduos que desenvolveram o desfecho de interesse. No entanto, ao contrário dos estudos de caso-controle tradicionais, nos quais as exposições dos casos são comparadas com as exposições de um grupo de

TABELA 8.3 Vantagens e desvantagens dos principais delineamentos observacionais

Delineamento	Vantagens	Desvantagens*
<i>Coorte</i>		
Todos	Estabelecem a seqüência dos eventos Podem estudar vários preditores e desfechos O número de eventos dos desfechos cresce com o tempo Produzem incidência, risco relativo, excesso de risco	Costumam exigir grandes tamanhos de amostra Menos factíveis para desfechos raros
Prospectivo	Maior controle sobre a seleção dos sujeitos e sobre as aferições Evita vieses na medição dos preditores	O seguimento pode ser longo Muitas vezes tem custo elevado
Retrospectivo	O seguimento ocorreu no passado Menor custo	Menor controle sobre a seleção dos sujeitos e sobre as aferições
Coortes múltiplas	Úteis quando coortes diferentes têm exposições diferentes ou raras	Potencial para vieses e confundimento na amostragem de várias populações
<i>Transversal</i>		
	Duração relativamente curta Um bom primeiro passo para um estudo de coorte Produz prevalências e razões de prevalências	Não estabelece uma seqüência de eventos Não é factível para preditores ou desfechos raros Não produz incidência
<i>Caso-controle</i>		
	Útil para desfechos raros Curta duração, pequeno tamanho de amostra Custo relativamente baixo Produz razão de chances (geralmente uma boa aproximação do risco relativo para desfechos incomuns)	Vieses e confundimento por amostrar duas populações Viés de aferição diferencial Limitado a uma única variável de desfecho Não estabelece uma seqüência clara de eventos Não produz prevalência, incidência ou excesso de risco
<i>Combinação de delineamentos</i>		
Caso-controle aninhado	Mesmas vantagens que um delineamento de coorte retrospectivo, porém muito mais eficiente	Podem não estar disponíveis coortes ou materiais biológicos armazenados
Caso-coorte aninhado	Pode usar um único grupo-controle para vários estudos	Podem não estar disponíveis coortes ou materiais biológicos armazenados
Estudo cruzado de casos	Os casos servem como seus próprios controles, reduzindo o erro aleatório e o confundimento	Requer circunstâncias especiais

* Todos esses delineamentos observacionais têm a desvantagem (comparados aos ensaios clínicos randomizados) de ser suscetíveis à influência de variáveis confundidoras. Veja Capítulo 9.

controles, em estudos cruzados de casos, cada caso serve como seu próprio controle. As exposições dos casos no momento do desfecho (ou logo antes) são comparadas com as exposições desses mesmos indivíduos em um ou mais momentos no tempo.

Por exemplo, McEvoy e colaboradores (17) estudaram vítimas de acidentes automobilísticos que relataram possuir ou ter usado um telefone celular. A partir dos registros de companhias telefônicas, eles compararam o uso de telefones celulares nos 10 minutos que antecederam o acidente com o uso dos celulares quando os sujeitos estavam dirigindo no mesmo horário do dia, 24 horas, 72 horas e 7 dias antes. O uso de telefones celulares foi mais freqüente nos 10 minutos anteriores ao acidente do que nos períodos de tempo de comparação, com uma razão de chances de aproximadamente 4. A análise de um estudo cruzado de casos é semelhante àquela de um estudo de caso-controle pareado, exceto pelo fato de que as exposições dos controles e dos casos correspondem a diferentes períodos no tempo, e não às exposições do controle pareado. Isso é ilustrado na seção "Estudo cruzado de casos" no Apêndice 8A. Outros exemplos de usos desse delineamento incluem uma série de estudos sobre possíveis desencadeantes do infarto do miocárdio, incluindo episódios de raiva (18), e uso de maconha (19) e de sildenafil (Viagra) (20).

ESCOLHENDO ENTRE OS DELINEAMENTOS OBSERVACIONAIS

Os prós e os contras dos principais delineamentos observacionais apresentados nos últimos dois capítulos são resumidos na Tabela 8.3. Já descrevemos essas questões detalhadamente; portanto, apenas faremos aqui uma observação final. Nenhum desses delineamentos é melhor ou pior que os demais; cada um tem seu lugar definido e serve a um determinado propósito, dependendo da questão de pesquisa e das circunstâncias envolvidas.

RESUMO

1. No **estudo transversal**, as variáveis são todas medidas uma única vez, sem distinção estrutural entre as preditoras e as de desfecho. Os estudos transversais têm grande valor, pois fornecem informações **descritivas** sobre **prevalência**; além disso, têm a vantagem de não acarretar os problemas típicos de estudos de seguimento, como **tempo prolongado, custos e abandonos**.
2. No entanto, as **evidências** que estudos transversais produzem **sobre causalidade são mais fracas** do que as de estudos de coorte, pois não demonstram que a variável preditora antecede o desfecho. Outro ponto fraco é a necessidade de tamanho grande de amostra (em comparação com o estudo de caso-controle) para estudar doenças raras. É possível usar um delineamento transversal para uma doença pouco comum estudando-se uma **série de casos** de pacientes com a doença. Essa abordagem, muitas vezes, é usada como primeiro passo para um estudo de coorte ou experimental.
3. No **estudo de caso-controle**, compara-se a prevalência de fatores de risco em uma amostra de sujeitos com a doença ou outro desfecho de interesse (casos) com a prevalência em uma amostra sem essas condições clínicas (controles). Trata-se de um delineamento de **custo** relativamente **baixo** e extremamente **eficiente** para o estudo de **doenças raras**.
4. Um problema dos estudos de caso-controle é a suscetibilidade ao **viés de amostragem**. Há quatro formas de reduzir o viés de amostragem: (a) amostrar controles e casos de **forma idêntica** (mesmo que não-representativa); (b) **parear** casos e controles; (c) conduzir um estudo de **base populacional**; e (d) usar **vários** grupos-controle amostrados de formas diferentes.

5. O outro problema sério dos estudos de caso-controle é o delineamento retrospectivo, que os torna suscetíveis ao **viés de medição diferencial** (diferenças nas medições em casos e controles). Esse viés pode ser reduzido pela obtenção de **medições históricas da variável preditora** e pelo **cegamento** dos sujeitos e dos observadores.
6. **Estudos cruzados de casos** são uma variação do delineamento de caso-controle pareado no qual observações em dois momentos diferentes no tempo permitem que cada caso sirva como seu próprio controle.

APÊNDICE 8A

Calculando medidas de associação

1. *Estudo transversal.* Reijneveld (21) realizou um estudo transversal sobre o fumo materno como fator de risco para cólica em lactentes. Resultados parciais são apresentados abaixo:

Variável preditora	Variável de desfecho:		
	Com cólica	Sem cólica	Total
Mãe fuma mais de 15-50 cigarros/dia	15 (a)	167 (b)	182 (a + b)
Mãe não fuma	111 (c)	2.477 (d)	2.588 (c + d)
Total	126 (a + c)	2.644 (b + d)	2.770 (a + b + c + d)

Prevalência de cólica quando as mães fumam = $a/(a + b) = 15/182 = 8,2\%$.

Prevalência de cólica quando as mães não fumam = $c/(c + d) = 111/2.588 = 4,3\%$.

Prevalência geral de cólica = $(a + c)/(a + b + c + d) = 126/2.770 = 4,5\%$.

$$\text{Razão de prevalência}^1 = \frac{8,2\%}{4,3\%} = 1,9$$

$$\text{Excesso de prevalência}^1 = 8,2\% - 4,3\% = 3,9\%$$

2. *Estudos de caso-controle.* A questão de pesquisa do Exemplo 8.2 foi "Há associação entre vitamina K intramuscular e o risco de leucemia infantil?". O estudo mostrou que 69/107 casos e 63/107 controles haviam recebido vitamina K intramuscular. A seguir, apresentamos uma tabela 2 x 2 com esses achados:

Variável preditora (história de medicação)	Variável de desfecho: diagnóstico	
	Leucemia infantil	Controle
Vitamina K IM	69 (a)	63 (b)
Sem vitamina K IM	38 (c)	44 (d)
Total	107	107

$$\text{Risco relativo} \approx \text{razão de chances} = \frac{ad}{bc} = \frac{69 \times 44}{63 \times 38} = 1,27$$

Como a doença (nesse caso, leucemia) é rara, a razão de chances fornece uma boa estimativa do risco relativo.²

3. *Estudo de caso-controle pareado.*

(Para ilustrar a semelhança entre a análise de um estudo de caso-controle pareado e um estudo cruzado de casos, usaremos o mesmo exemplo para ambos.) A questão de pesquisa é se o uso de telefones celulares aumenta o risco de acidentes automobilísticos em indivíduos que possuem telefone celular. Um estudo tradicional de caso-controle pareado poderia considerar a frequência auto-relatada do uso de telefone celular, ao dirigir, como fator de risco. Assim, os casos seriam pessoas que sofreram acidentes, e eles poderiam ser pareados com controles não-envolvidos em acidentes por idade, sexo e prefixo do telefone celular. Os casos e os controles seriam questionados sobre o uso de telefone celular enquanto dirigem. (Para simplificar, para fins desse exemplo, dicotomizamos a exposição e consideramos os indivíduos como "usuários" ou "não-usuários" de telefones celulares ao dirigirem.) Então classificamos cada par de casos e controles em: ambos os usuários, nenhum usuário, caso usuário e controle não-usuário ou controle usuário e caso não-usuário. Para um tamanho de amostra de 300 pares, os resultados poderiam ser como os mostrados a seguir:

Controles pareados	Casos (vítimas de acidentes automobilísticos)		
	Usuários	Não-usuários	Total
Usuários	110	40	150
Não-usuários	90	60	150
Total	200	100	300

A tabela acima mostra que, em 90 dos pares, o caso falou ao telefone celular dirigindo pelo menos uma vez (usuário), mas não o seu controle pareado; e em 40 dos pares, o usuário foi o controle, e não o caso. Note que essa tabela 2 x 2 é diferente da tabela 2 x 2 do estudo não pareado sobre vitamina K mencionado acima, na qual o número dentro de cada casela representa o número de pacientes naquela casela. Na tabela para o estudo de caso-controle pareado, o número em cada casela corresponde ao número de pares de sujeitos naquela casela; o N total na tabela acima, portanto, é 600 (300 casos e 300 controles). A razão de chances para uma tabela como essa é simplesmente a razão entre os dois tipos de pares discordantes; na tabela acima, a RC = 90/40 = 2,25.

4. *Estudo cruzado de casos.*

Agora considere o estudo cruzado de casos sobre a mesma questão. Os dados do estudo de McEvoy e colaboradores são apresentados abaixo:

Sete dias antes	Momento do acidente		
	Falou ao celular	Não falou ao celular	Total
Falou ao celular	5	6	11
Não falou ao celular	27	288	315
Total	32	294	326

¹ A razão de prevalência e o excesso de prevalência são os análogos transversais do risco relativo e do excesso de risco.

² Os autores na verdade realizaram uma análise multivariada pareada, adequada ao delineamento, mas nesse caso a razão de chances simples não-pareada foi quase idêntica à relatada no estudo.

Para o estudo cruzado de casos, cada casela na tabela corresponde a um número de sujeitos, e não de pares. Cada uma, porém, representa dois períodos no tempo para o mesmo sujeito: o período imediatamente anterior ao acidente e um período de comparação de sete dias antes. Portanto, o número 5 na casela superior à esquerda significa que 5 motoristas envolvidos em acidentes automobilísticos falaram ao celular logo antes do acidente e também dirigiram falando ao celular durante o período de comparação de 7 dias antes, enquanto que o número 27 logo abaixo mostra que havia 27 motoristas envolvidos em acidentes que falaram ao celular logo antes do acidente, porém não no período de comparação. A razão de chances é a razão entre os números dos períodos de tempo discordantes, nesse exemplo, $27/6 = 4,5$.

APÊNDICE 8B

Por que a razão de chances pode ser usada como estimativa para o risco relativo em um estudo de caso-controle

Em um estudo de caso-controle selecionam-se os casos de uma população de pessoas que têm a doença e os controles de uma população de pessoas que não a têm. Mede-se, então, a variável preditora, produzindo a tabela 2×2 apresentada a seguir:

	Com doença	Sem doença
Fator de risco presente	a	b
Fator de risco ausente	c	d

Se essa tabela 2×2 representasse os dados de um estudo de coorte, então a incidência da doença naqueles com o fator de risco seria $a/(a+b)$ e o risco relativo seria simplesmente $[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$. No entanto, no estudo de caso-controle, não é correto computar a incidência ou o risco relativo dessa forma, pois as duas amostras não foram sorteadas da população nas mesmas proporções. Em geral, os números de casos e controles nas amostras são grosseiramente iguais; porém, na população, há muito menos casos que controles. Em situações como essa, o risco relativo pode ser estimado por meio da razão de chances, isto é, o produto cruzado da tabela 2×2 , ad/bc .

É difícil compreender isso intuitivamente; porém, é relativamente fácil demonstrar esse fato algebricamente. Considere a situação para a população total, representada por a', b', c' e d' .

	Com doença	Sem doença
Fator de risco presente	a'	b'
Fator de risco ausente	c'	d'

Aqui é correto calcular o risco de desenvolver a doença para indivíduos com o fator de risco usando a fórmula $a'/(a'+b')$; o risco de desenvolver a doença para aqueles sem o fator de risco usando a fórmula $c'/(c'+d')$; e o risco relativo a partir da fórmula $[a'/(a'+b')]/[c'/(c'+d')]$. Como discutido anteriormente, $a'/(a'+b')$ não é igual a $a/(a+b)$. No entanto, se a doença for relativamente pouco comum (como a maioria das doenças o são), a' é muito menor que b' , e c' é muito menor que d' . Isso significa que $a'/(a'+b')$ pode ser aproximado por a'/b' e que $c'/(c'+d')$ pode ser aproximado por c'/d' . Portanto, o risco relativo para a população pode ser aproximado pela fórmula a seguir:

$$\frac{a'/(a'+b')}{c'/(c'+d')} \approx \frac{a'/b'}{c'/d'}$$

O último termo é a razão de chances (*odds ratio*) na população (literalmente, a razão entre as chances [*odds*] de aqueles com o fator de risco desenvolverem a doença, a'/b' , e as chances [*odds*] de aqueles sem o fator de risco desenvolverem a doença, c'/d'). Isso pode ser reordenado como o produto cruzado:

$$\left(\frac{a'}{b'}\right)\left(\frac{d'}{c'}\right) = \left(\frac{a'}{c'}\right)\left(\frac{d'}{b'}\right)$$

No entanto, se os casos forem representativos de todos os casos na população (i. e., têm a mesma prevalência do fator de risco), a'/c' na população é igual a a/c na amostra. Da mesma forma, se os controles forem representativos, b'/d' é igual a b/d .

Portanto, os parâmetros populacionais nesse último termo podem ser substituídos pelos parâmetros amostrais, resultando na constatação de que a razão de chances observada na amostra ad/bc é uma boa aproximação do risco relativo na população $[a'/(a'+b')]/[c'/(c'+d')]$, desde que a doença seja rara e o erro de amostragem (tanto o sistemático como o aleatório) seja pequeno.

REFERÊNCIAS

- Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998;279(12):938-942.
- Sargent JD, Beach ML, Adachi-Mejia AM, et al. Exposure to movie smoking: its relation to smoking initiation among US adolescents. *Pediatrics* 2005;116(5):1183-1191.
- Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *J Infect Dis* 1983;148(2):339-345.
- Zito JM, Safer DJ, DosReis S, et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):17-25.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284(15):878-881.
- Beal SM, Finch CF. An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health* 1991;27(6):334-339.
- Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 1990;62(2):304-308.
- Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;305(6849):341-346.
- von Kries R, Gobel U, Hachmeister A, et al. Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. *BMJ* 1996;313(7051):199-203.
- Roman E, Fear NT, Ansell P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *Br J Cancer* 2002;86(1):63-69.
- Fear NT, Roman E, Ansell P, et al. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003;89(7):1228-1231.
- Kochen M, McCurdy S. Circumcision and the risk of cancer of the penis. A life-table analysis. *Am J Dis Child* 1980;134:484-486.
- O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA* 1998;279(15):1175-1180.

Bernard Lo

As pesquisas envolvendo seres humanos geram preocupações éticas, pois voluntários aceitam riscos e inconveniências com o objetivo de fazer avançar o conhecimento científico e beneficiar os outros. A disposição para participar de pesquisas clínicas e apoiá-las com verbas públicas federais depende da confiança de que a pesquisa será conduzida de acordo com padrões éticos estritos (1).

Neste capítulo, revisaremos inicialmente os princípios éticos e as regulamentações federais sobre consentimento informado e Comitês de Ética em Pesquisa (Institutional Review Board – *IRB*) nos Estados Unidos. A seguir, discutiremos uma série de considerações éticas, incluindo má conduta científica, conflito de interesse, autoria e confidencialidade.

PRINCÍPIOS ÉTICOS

Três princípios éticos norteiam as pesquisas com seres humanos (2). O princípio do **respeito à pessoa** exige que os investigadores obtenham consentimento informado, protejam aqueles participantes com capacidade decisória reduzida e mantenham a confidencialidade. Segundo esse princípio, os participantes de pesquisas não são fontes passivas de dados, mas indivíduos cujos direitos e bem-estar devem ser preservados.

O princípio da **beneficência** exige que o delineamento da pesquisa seja fundamentado cientificamente e que seja possível aceitar os riscos considerando-se os prováveis benefícios. Os riscos aos participantes incluem não somente danos físicos, mas também psicológicos, tais como quebra de confidencialidade, estigmatização e discriminação. Esses riscos podem ser minimizados, por exemplo, rastreando-se os possíveis participantes a fim de excluir da pesquisa aqueles indivíduos suscetíveis a efeitos adversos, bem como monitorando os participantes para a ocorrência desses efeitos adversos.

* N. de T. Embora a abordagem das questões éticas deste capítulo tenha sido a partir da problemática de pesquisa norte-americana, ela vale bem para nossa realidade. Mais informações podem ser buscadas na página da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (<http://www.datasus.gov.br/comissoes/etica/conep.htm>) ou do Núcleo Institucional de Bioética HCPAUFGRS (<http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/bioetica.htm>).

O princípio da **justiça** requer que os benefícios e os ônus da pesquisa sejam distribuídos de forma justa. Grupos vulneráveis, como aqueles com acesso reduzido aos serviços, com poder decisório limitado ou indivíduos institucionalizados, não possuem capacidade de decidir livremente se querem ou não participar de uma pesquisa. Tais pessoas podem ser atrativas, especialmente quando o acesso e o acompanhamento são convenientes. No entanto, grupos vulneráveis como esses não devem ser alvos de pesquisa quando outros grupos populacionais também forem apropriados à questão de pesquisa.

O princípio da justiça também exige acesso equitativo aos benefícios da pesquisa. É importante ter isso em mente, pois tradicionalmente a pesquisa clínica tem sido considerada arriscada, e seus participantes, vistos como cobaias que necessitam de proteção contra intervenções perigosas de pouco ou quase nenhum benefício. Entretanto, a pesquisa clínica tem se mostrado um veículo promotor de novas terapias para condições clínicas, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer e necessidade de transplante de órgãos. Pacientes que buscam drogas novas promissoras para doenças letais querem maior acesso à pesquisa clínica e não maior proteção contra ela (3). Além disso, grupos sub-representados na pesquisa clínica acabam tendo um atendimento inferior, devido à reduzida base de evidências para o manejo desses grupos. Historicamente, crianças, mulheres e membros de grupos étnicos minoritários têm sido sub-representados. Pesquisadores clínicos financiados pelo NIH devem assegurar representação adequada de crianças, mulheres e minorias étnicas em seus estudos ou, então, justificar o motivo pelo qual tais grupos estão sendo sub-representados.

REGULAMENTAÇÕES FEDERAIS PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS

A **regulamentação federal** visa garantir que a pesquisa com seres humanos seja conduzida de maneira eticamente aceitável (4). Ela se aplica a todas as pesquisas financiadas pelo governo federal e às pesquisas submetidas ao Food and Drug Administration para apoiar a liberação de uma nova droga ou dispositivo. Além disso, várias universidades exigem que a pesquisa em seres humanos, conduzida por docentes ou funcionários, obedeça a essas diretrizes, mesmo quando financiada por fundos privados ou conduzida em outro local.

Essas regulamentações federais definem **pesquisa** como "uma investigação sistemática delineada para desenvolver ou contribuir para o desenvolvimento de conhecimentos generalizáveis" (4). Assim, a pesquisa clínica se distingue do atendimento médico não-testado formalmente, que se direciona para o benefício individual do paciente e não para a publicação de dados de pesquisa. **Seres humanos** são pessoas vivas sobre as quais um investigador obtém "dados por meio de intervenções ou de interação com o indivíduo" ou "informações privadas identificáveis". Por **informações privadas** entende-se (1) informações que uma pessoa esperaria normalmente não estarem sendo observadas ou registradas e (2) informações fornecidas para fins específicos e que "o indivíduo pode esperar que não sejam tornadas públicas (p. ex., dados do prontuário médico)". A informação é dita identificável quando "a identidade do indivíduo é ou pode ser facilmente determinada pelo investigador ou está associada à informação". Distingue-se, também, de avaliações de programas que não serão aplicáveis em outros locais. Dados de pesquisa identificados por um código não são considerados individualmente **identificáveis** se a lista que relaciona os dados aos respectivos participantes for destruída antes do início do estudo ou se os investigadores não tiverem acesso a essa lista.

Os pesquisadores que tiverem dúvidas sobre as regulamentações federais devem consultar seu Comitê de Ética em Pesquisa (Institutional Review Board) e ler atentamente os textos disponíveis na página da internet do Office of Health Research Protection (OHRP), do Department of Health and Human Services.

As regulamentações federais oferecem dois tipos de proteção aos sujeitos de pesquisas – a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e o consentimento informado.

Aprovação pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa)

A legislação federal exige que as pesquisas que envolvam seres humanos sejam submetidas à apreciação de um CEP (IRB, Institutional Review Board). A **missão do comitê** é assegurar que a pesquisa seja eticamente aceitável e que os direitos e bem-estar de seus participantes sejam protegidos. Embora a maioria dos membros do comitê consista em pesquisadores, sua constituição deverá incluir também membros da comunidade e pessoas com conhecimento em questões éticas e legais no campo da pesquisa.

Ao aprovar uma pesquisa, o comitê deve determinar que:

- Os riscos aos participantes sejam minimizados.
- Os riscos se justifiquem pelos benefícios antecipados e pela importância dos conhecimentos a serem adquiridos com os resultados.
- A seleção dos participantes seja equitativa.
- O consentimento informado seja obtido dos participantes ou de seus representantes legalmente autorizados.
- A confidencialidade seja mantida (4).

O sistema de CEPs é descentralizado. Cada comitê local implementa a legislação federal usando diretrizes e formulários próprios, e não há apelação a uma instância superior. Como consequência, o protocolo de um estudo multicêntrico pode ser aprovado pelo comitê de uma instituição e não pelo comitê de outra. Problemas daí decorrentes podem ser resolvidos por meio de discussões ou por alterações do protocolo.

Os CEPs têm sido criticados por várias razões (5,6). Eles colocam ênfase excessiva nos formulários de consentimento e deixam a desejar no que diz respeito à avaliação do delineamento da pesquisa. A revisão do mérito científico geralmente está além da alçada do comitê, ficando ao encargo das agências financiadoras. Embora os comitês sejam responsáveis pela revisão de quaisquer alterações nos protocolos e pelo monitoramento de eventos adversos, eles não averiguam se a pesquisa foi realmente conduzida de acordo com o que foi estabelecido nos protocolos. Por carecerem de recursos e pessoal qualificado, muitos CEPs falham no cumprimento de sua missão precípua, que é a proteção aos participantes da pesquisa. Por essas razões, as regulamentações federais e a aprovação pelo comitê de ética devem ser consideradas como um padrão mínimo de ética em pesquisa. O **juízo e o caráter do investigador** são os elementos mais importantes para garantir que a pesquisa seja eticamente aceitável.

Exceções à revisão pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Certos tipos de pesquisa podem ser **isentos** de revisão pelo CEP ou podem ser submetidos a revisão expedita.

Os CEPs **não precisam** revisar certos tipos de pesquisas, mais comumente inquéritos epidemiológicos, entrevistas e pesquisas com materiais biológicos, registros ou dados previamente coletados (Tabela 14.1). A justificativa ética para tais isenções baseia-se no fato de que esses estudos apresentam baixo risco, quase todos os prováveis participantes consentiriam em participar e obter o consentimento de cada sujeito tornaria a pesquisa proibitiva e difícil.

Um CEP também pode permitir que certas pesquisas sejam submetidas a uma **revisão expedita** por um único revisor ao invés de uma avaliação pelo comitê inteiro (Tabela 14.2). O Department of Health and Human Services publica uma lista de tipos de pesquisa elegíveis para revisão expedita (7), que pode ser obtida de sua página na internet.

O conceito de **risco mínimo aos participantes** desempenha papel importante junto às leis federais, como indicado nas Tabelas 14.1 e 14.2. Risco mínimo é definido como

TABELA 14.1 Que tipos de pesquisa são isentos de revisão pelo CEP?

1. Inquéritos, entrevistas ou observações de comportamento público, exceto:
 - Quando haja risco de identificação do sujeito, diretamente ou por meio de identificadores.
 - Quando a divulgação das respostas dos sujeitos do estudo possa colocá-los em risco perante a lei ou denegrir sua reputação, situação financeira ou empregabilidade.
2. Estudos de registros, dados ou espécimes já existentes, desde que:
 - Existam amostras disponíveis ao público (p. ex., fitas com dados gravados por agências estaduais ou federais).
 - Informações sejam registradas pelo investigador de maneira que os sujeitos da pesquisa não possam ser identificados diretamente ou por meio de identificadores. Dados cifrados são considerados identificáveis se seus códigos forem passíveis de ser decifrados com a colaboração de terceiros.
3. Pesquisas em práticas regulares de ensino.

aquele “geralmente encontrado na vida cotidiana ou durante a realização de avaliações físicas ou psicológicas de rotina”. Deve-se considerar tanto a magnitude quanto a probabilidade do risco. O CEP deve sempre julgar se um determinado projeto pode ser considerado de risco mínimo.

Regulamentação sobre privacidade em saúde da HIPAA. A regulamentação federal sobre privacidade em saúde nos Estados Unidos (conhecida pela sigla HIPAA, do inglês Health Insurance Portability and Accountability Act) exige que os pesquisadores obtenham permissão dos pacientes para usar informações protegidas de saúde para fins de pesquisa (8-10). A Norma sobre Privacidade (Privacy Rule) protege informações que possam permitir a identificação de um indivíduo, denominadas **informações protegidas de saúde**. De acordo com a Norma sobre Privacidade, os indivíduos devem assinar uma autorização para permitir que o provedor de cuidados de saúde use ou divulgue informações protegidas de saúde em um projeto de pesquisa. A regulamentação específica quais informações devem ser incluídas no formulário de autorização. Esse formulário de autorização da HIPAA não substitui o formulário de consentimento informado exigido pelo CEP. Os investigadores devem obter autorização para cada uso de informações protegidas de saúde para fins de pesquisa. Além disso, de acordo com a Norma sobre Privacidade, os participantes podem ter o direito de solicitar acesso às suas informações sobre sua saúde e de obter um registro sobre todas as vezes em que essas informações forem divulgadas.

TABELA 14.2 Que tipos de pesquisa podem ser submetidos à revisão expedita do CEP?

1. Pesquisas que não envolvam mais do que o risco mínimo e que estejam incluídas em uma das categorias de pesquisa listadas pelo OHRP como passíveis de revisão expedita.
 - Coleta de espécime por venipuntura.
 - Coleta de espécime por meio de procedimentos não-invasivos empregados rotineiramente em práticas clínicas, tais como eletrocardiogramas e ressonância magnética. Entretanto, os procedimentos que utilizam raio X devem ser revisados pelo comitê.
 - Pesquisas envolvendo registros, dados e espécimes previamente coletados ou que serão coletados para propósitos clínicos e pesquisas que utilizam inquéritos ou entrevistas caso não tenham sido previamente isentas pelo comitê.
2. Alterações insignificantes em pesquisas previamente aprovadas.

Consentimento informado e voluntário

Os investigadores devem obter o consentimento informado e voluntário dos participantes da pesquisa.

Divulgação de informações aos participantes. Os investigadores devem fornecer as informações relevantes para que um potencial participante possa decidir sobre participar ou não da pesquisa. Mais especificamente, os investigadores devem discutir com os potenciais participantes os seguintes aspectos:

A natureza do projeto de pesquisa. O potencial participante deve ser informado explicitamente que uma pesquisa está sendo realizada, o objetivo da pesquisa e como os participantes estão sendo recrutados. Não é necessário declarar a hipótese do estudo.

Os procedimentos do estudo. Os participantes devem saber o que se espera deles no projeto de pesquisa. Em termos práticos, devem ser informados quanto tempo será exigido e com que frequência. Procedimentos que não fazem parte dos cuidados clínicos usuais devem ser identificados como tal. Procedimentos ou tratamentos alternativos que podem estar disponíveis fora do estudo devem ser discutidos. Se o estudo envolver cegamento ou randomização, esses conceitos devem ser explicados em uma linguagem que o participante possa compreender. Em pesquisas que envolvam entrevistas ou questionários, os participantes devem ser informados sobre os assuntos que serão abordados.

Os riscos e potenciais benefícios e as alternativas à participação no estudo. Os riscos e benefícios médicos, psicológicos e econômicos devem ser descritos em linguagem leiga. Além disso, os potenciais participantes devem ser informados sobre as alternativas à participação, por exemplo se a intervenção oferecida por um ensaio clínico estará disponível fora do estudo. Uma preocupação que vem sendo relatada é que muitas vezes as informações oferecidas aos participantes dão pouca ênfase aos riscos e hiperdimensionam os benefícios (11,12). Por exemplo, pesquisas sobre novas drogas são às vezes descritas como oferecendo benefícios aos participantes. No entanto, a maioria das novas intervenções promissoras, apesar dos resultados preliminares encorajadores, não mostram vantagens significativas em relação ao tratamento-padrão. Muitas vezes os participantes ficam com a falsa percepção de que a intervenção sob estudo deve oferecer benefícios pessoais a eles (13). Os investigadores devem deixar claro que não se sabe se o medicamento sob estudo é mais eficaz do que o tratamento-padrão, e que novas drogas promissoras podem causar danos graves à sua saúde.

Formulários de consentimento. Os formulários para consentimento por escrito devem documentar a ocorrência do processo de consentimento informado – isto é, a discussão entre o investigador e o sujeito. O formulário de consentimento deve conter todas as informações que devem ser divulgadas de acordo com o disposto no Code of Federal Research Título 45 § 46.116. Uma alternativa é usar um formulário breve, em que conste que os elementos necessários do consentimento informado foram apresentados oralmente. Se for usada a forma breve do formulário, deve haver uma pessoa que testemunhe a apresentação oral, e a testemunha deve assinar o formulário juntamente com o participante.

Os CEPs geralmente dispõem de modelos de formulários que apresentam a linguagem e a organização do formulário que eles preferem que sejam utilizadas. Os CEPs podem exigir que mais informações sejam divulgadas do que o requerido pela norma geral. Os investigadores devem estar familiarizados com esses modelos e com as sugestões geralmente feitas pelos CEPs de suas instituições.

Compreensão pelos participantes das informações divulgadas. Em termos éticos, a questão crucial relacionada ao consentimento não é quais informações o pesquisador divulga, mas se os participantes compreendem os riscos e benefícios do projeto. Os participantes muitas vezes têm concepções equivocadas sobre os objetivos da pesquisa e sobre os procedimentos e os riscos do protocolo específico do estudo (1,14). Nas conversas com os participantes e nos formulários de consentimento, deve-se evitar jargão técnico e frases complicadas. Os CEPs têm sido criticados por focarem sua atenção excessivamente nos formulários de consentimento em vez de se certificarem de que os potenciais participantes compreendem as informações pertinentes (1). Estratégias para aumentar a compreensão dos participantes incluem ter um membro do estudo ou um educador neutro com mais tempo disponível para conversar individualmente com os participantes, simplificar os formulários de consentimento, usar um formato de pergunta e resposta, fornecer informações ao longo de várias consultas e usar fitas informativas de áudio ou de vídeo (15). Em pesquisas que envolvam riscos substanciais ou que sejam controversas, deve-se considerar averiguar se os participantes compreenderam quais informações serão utilizadas pelo estudo (16).

Natureza voluntária do consentimento. O consentimento eticamente válido deve ser voluntário, assim como informado. Deve-se minimizar a possibilidade de os participantes serem coagidos a participar, ou de serem influenciados de forma indevida. Exemplos de influência indevida são pagamentos excessivos aos participantes ou solicitar que funcionários ou estudantes ligados ao grupo de pesquisa se voluntariem. Uma influência indevida é eticamente problemática, porque os participantes podem minimizar os riscos ou encontrar dificuldades para se recusarem a participar. Os participantes devem compreender que a recusa em participar no estudo não irá comprometer seu atendimento médico e que eles podem se desligar do projeto a qualquer momento.

Exceções ao consentimento. A Tabela 14.3 mostra várias situações em que o consentimento informado ou formulários escritos de consentimento informado não são necessários em pesquisas envolvendo seres humanos. Em primeiro lugar, atividades que não utilizam informações privadas identificáveis de pessoas vivas não são consideradas pesquisas em seres humanos. Em segundo lugar, a atividade pode se qualificar para isenção da Norma Geral. Essas disposições permitem exceções ao consentimento informado para muitos projetos que realizam análises secundárias de dados ou de materiais biológicos existentes. As exceções à autorização individual para pesquisa da HIPAA diferem das exceções e liberações de consentimento informado da Norma Geral. A HIPAA permite que sejam realizadas pesquisas sem autorização se o banco de dados não contiver certos identificadores especificados dos participantes.

Sujeitos com capacidade decisória reduzida. Quando os participantes não são capazes de fornecer consentimento informado, a permissão para participar do estudo deve ser obtida de seu representante legal. Além disso, o protocolo da pesquisa deve ser sujeito a uma avaliação mais rigorosa, para averiguar se a questão de pesquisa não poderia ser estudada em uma população capaz de fornecer o consentimento informado.

Riscos e benefícios

Os pesquisadores devem maximizar os benefícios e minimizar os riscos de projetos de pesquisa. Eles devem antecipar os riscos que poderão ocorrer no estudo e modificar o protocolo para reduzir esses riscos a um nível aceitável. As medidas que podem ser adotadas incluem identificar e excluir pessoas mais suscetíveis a efeitos adversos, monitorar esses eventos adversos e treinar a equipe do estudo sobre como identificar e responder aos

TABELA 14.3 O consentimento informado é obrigatório sob a Norma Geral (*Common Rule*)?

1. A atividade é uma pesquisa em seres humanos conforme definido no § 46.012(e) e (f)?
 - Há uma intervenção ou interação com uma pessoa viva?
 - O pesquisador obtém informações privadas identificáveis?
 Se a resposta for NÃO para ambas as perguntas, então a Norma Geral não se aplica.
2. A atividade se qualifica para isenção da Norma Geral sob o 45 CFR § 46.101(b)?
 - Dados, documentos, registros ou amostras existentes, desde que o investigador tenha registrado os dados de forma que não possam ser vinculados com o sujeito OU desde que os dados ou amostras estejam disponíveis publicamente.
 - Inquéritos, entrevistas, observações de comportamento público, desde que os sujeitos não possam ser identificados E as respostas não possam colocar os sujeitos em risco legal, financeiro ou social.
 - Práticas educativas em ambientes de ensino.
3. O projeto se qualifica para isenção ou modificação do consentimento informado sob § 46.116(a)?
 - A pesquisa não envolve um risco maior do que o mínimo para os participantes; E
 - A isenção ou modificação não afetará de forma importante os direitos e o bem-estar dos participantes; E
 - A pesquisa não poderia ser realizada sem a isenção ou modificações; E
 - Sempre que apropriado, os sujeitos receberão informações adicionais pertinentes após sua participação.
4. O projeto de pesquisa se qualifica para a isenção do formulário de consentimento informado sob o § 46.117(c)?
 - O único registro que vincula o sujeito e a pesquisa seria o documento de consentimento informado e o principal risco é a quebra de confidencialidade OU
 - A pesquisa apresenta riscos mínimos e não envolve procedimentos para os quais o consentimento informado é comumente exigido fora do contexto da pesquisa.
 - A pesquisa não apresenta um risco maior que o mínimo aos participantes e
 - A isenção ou modificação não iria afetar de forma importante os direitos e o bem-estar dos participantes e
 - A pesquisa não poderia ser realizada de outra forma.

eventos adversos graves. Um aspecto importante dessa minimização de riscos é a manutenção da confidencialidade dos participantes.

Confidencialidade

Quebras de confidencialidade podem causar estigma ou discriminação, especialmente se o estudo estiver abordando tópicos sensíveis, como doenças psiquiátricas, alcoolismo ou comportamentos sexuais. Estratégias para proteger a confidencialidade incluem codificar os dados da pesquisa, armazená-los em armários chaveados, proteger ou destruir dados que identifiquem os participantes e limitar o número de pessoas com acesso aos identificadores. No entanto, não se deve fazer promessas incondicionais de confidencialidade. A confidencialidade pode ser quebrada se os registros da pesquisa forem submetidos a auditoria, se houver determinação legal, ou se forem identificadas condições clínicas que legalmente exijam notificação. Os pesquisadores têm uma obrigação moral e ética de quebrar a confidencialidade para prevenir danos em situações como maus-tratos a crianças, certas doenças infecciosas e graves ameaças de violência por pacientes psiquiátricos. Em projetos que prevêm informações sobre situações como essas, o protocolo deve especificar como os membros da pesquisa devem proceder nesses casos, e os participantes devem ser informados sobre esses procedimentos.

O pesquisador pode prevenir intimações judiciais obtendo certificados de confidencialidade do Public Health Service se o projeto envolver informações sensíveis, como

atitudes ou práticas sexuais, uso de álcool ou drogas, condutas ilícitas, saúde mental ou quaisquer informações que poderiam levar a estigma ou discriminação (17). Esses certificados autorizam os investigadores a ocultar nomes ou informações dos participantes que possibilitem sua identificação por pessoas externas à pesquisa, mesmo nos casos em que haja determinação ou ordem judicial. A pesquisa não precisa ser financiada por órgão federal. No entanto, esses certificados não se aplicam às auditorias por agências financiadoras ou pelo Food and Drug Administration (FDA).

PARTICIPANTES QUE REQUEREM PROTEÇÕES ADICIONAIS

Alguns participantes podem apresentar "maior risco de ser usados de forma eticamente inapropriada em pesquisa" (18). Essas pessoas mais vulneráveis podem ter maior dificuldade para fornecer o consentimento voluntário e informado ou podem ser mais suscetíveis a eventos adversos.

Tipos de vulnerabilidade

A identificação de diferentes tipos de vulnerabilidade permite aos investigadores adotar salvaguardas que se apropriem ao tipo específico de vulnerabilidade dos participantes do estudo.

Limitações cognitivas ou comunicativas. Indivíduos com limitação da função cognitiva podem ter dificuldade para compreender as informações sobre um estudo e para deliberar sobre os seus riscos e benefícios.

Vulnerabilidade devido a diferenças de poder. Indivíduos institucionalizados, como presidiários ou idosos que moram em asilos, podem se sentir pressionados a participar de pesquisas. Nessas instituições, aqueles que detêm a autoridade controlam a rotina diária dos residentes da instituição (19). Assim, os residentes podem achar que a recusa em participar da pesquisa poderá levar a retaliações por parte das autoridades da instituição ou comprometer outros aspectos de sua rotina diária.

Se o investigador de um estudo também for o médico responsável pelo atendimento de um participante, este poderá sentir dificuldade de se recusar a participar. Os participantes podem achar que se eles se recusarem, o médico não terá mais interesse no seu cuidado ou que eles terão mais dificuldade para agendar consultas. Essa preocupação pode ser mais premente em pacientes de clínicas ou hospitais especializados com poucas opções alternativas para seus cuidados.

Desvantagens econômicas e sociais. Pessoas com menor acesso a cuidados de saúde e baixo nível socioeconômico podem ingressar em um estudo para obter pagamento, avaliação física de rotina ou testes de rastreamento, mesmo que considerassem os riscos como inaceitáveis se tivessem maior renda. Baixa escolaridade ou poucos conhecimentos médicos podem dificultar a compreensão de informações sobre o estudo e também tornar os participantes excessivamente influenciáveis por outras pessoas.

Regulamentações federais especiais para participantes vulneráveis

Pesquisas com crianças. Os investigadores devem obter permissão dos pais e da própria criança caso esta seja capaz de manifestar seu consentimento. Além disso, pesquisas em crianças envolvendo riscos além dos mínimos são mais restritas. São permitidas apenas quando há perspectivas de benefícios diretos para a criança. Caso a pesquisa não apresente essa perspectiva benéfica, pode ainda ser aprovada pelo CEP se ultrapassar apenas ligeiramente o

risco mínimo e se apresentar boa possibilidade de originar conhecimentos generalizáveis importantes sobre a doença ou condição clínica da criança.

Pesquisas com presidiários. Os presidiários podem não se sentir à vontade para declinar a participação na pesquisa e podem ser indevidamente influenciados por dinheiro ou por promessas de melhoria das condições de vida ou de liberdade. As regulamentações federais limitam os tipos de pesquisas com presidiários e exigem uma apreciação mais minuciosa pelo CEP e aprovação pelo Department of Health and Human Services.

Pesquisas com gestantes, fetos e embriões. Pesquisas que envolvem fetos, gestantes e embriões exigem cuidados e restrições adicionais.

RESPONSABILIDADES DOS INVESTIGADORES

Má conduta científica

Em muitos casos de notoriedade pública, pesquisadores inventaram ou alteraram dados de pesquisa ou recrutaram pacientes ineligíveis para ensaios clínicos (20-23). Tal conduta produz respostas incorretas à questão de pesquisa, alimenta a desconfiança do público em relação à pesquisa em geral e ameaça o apoio público às pesquisas financiadas pelo governo federal (24).

O Governo Federal dos Estados Unidos define má conduta em pesquisa como fabricação, falsificação e plágio, como explicado na página da internet do Office for Research Integrity. A fabricação se dá quando o investigador elabora, registra e publica resultados falsos. Entende-se por falsificação a manipulação de material, equipamento ou procedimentos de pesquisa e/ou omissão de dados ou resultados de maneira a deturpar os verdadeiros achados do estudo. O plágio é a apropriação de idéias, resultados ou palavras de outras pessoas omitindo o devido crédito.

A definição federal norte-americana de má conduta em pesquisa pressupõe ação intencional; isto é, o pesquisador está ciente de que a conduta é errada. Essa definição exclui enganos ou diferenças legítimas de opinião que fazem parte do processo normal de pesquisa. A definição federal exclui também outras atitudes impróprias como publicação dupla, não-compartilhamento de materiais de pesquisa e assédio sexual (25). Medidas em relação a esses tipos de comportamento são de responsabilidade do investigador principal e da instituição.

Havendo alegação de má conduta em pesquisa, tanto a agência de fomento quanto a instituição do pesquisador têm a responsabilidade de conduzir, em tempo hábil, inquérito ou investigação apropriados (26). Durante a investigação, tanto os denunciadores quanto os cientistas acusados têm direitos que devem ser respeitados. Os denunciadores devem ser protegidos contra retaliações, enquanto que os acusados devem ser informados sobre as acusações e ter oportunidade de responder a elas. As penalidades para má conduta comprovada em pesquisa incluem suspensão do auxílio de pesquisa e impossibilidade de novas solicitações de auxílio, além de outros procedimentos administrativos, criminais ou cíveis.

Autoria

A autoria de artigos científicos gera prestígio, avanços na carreira e novas verbas para pesquisa. Por esse motivo, os investigadores anseiam por receber crédito em publicações. Entretanto, os pesquisadores devem também se responsabilizar por problemas encontrados em artigos publicados (27). Em muitos casos de má conduta científica, co-autores de manuscritos contendo dados inventados, falsificados ou plagiados negaram ter conhecimento sobre a má conduta. O aumento do número de artigos com múltiplos autores tem tornado mais difícil a atribuição de responsabilidade para os artigos publicados.

Os problemas com autoria incluem autoria honorária e autoria fantasma. A autoria honorária refere-se àqueles autores que fazem mínimas contribuições ao artigo, como fornecer acesso a participantes, reagentes, assistência laboratorial ou financiamento (28). A autoria fantasma refere-se àqueles indivíduos que fazem contribuições substanciais ao artigo mas não são listados como autores; em geral, funcionários de indústrias farmacêuticas ou de empresas de relações públicas. Em um estudo, 21% dos artigos tinham autores honorários e 13% tinham autores fantasmas (29).

As revistas médicas têm critérios para autoria (30). Os autores devem fazer contribuições substanciais (a) no desenvolvimento e no delineamento do projeto ou na análise e na interpretação dos dados e (b) na redação ou na revisão do artigo; os autores também devem (c) dar a aprovação final do manuscrito. A mera obtenção de financiamento, coleta de dados ou supervisão de um grupo de pesquisa não justifica autoria; são motivos apenas para uma nota de agradecimento. Devido à ausência de critérios que estabeleçam a ordem de autoria (primeiro, segundo, último), tem sido sugerido que as contribuições de cada autor do projeto sejam descritas no artigo publicado (31).

Freqüentemente surge discordância sobre quem deveria ser listado como autor ou sobre a ordem dos autores. Essas questões devem ser discutidas e decididas antes do início do projeto. No decorrer do estudo, os colaboradores podem não desempenhar as tarefas que haviam sido combinadas, por exemplo, não realizando as análises ou não preparando o primeiro rascunho. Mudanças na autoria deverão ser negociadas quando forem decididas alterações nas responsabilidades pelo trabalho. Sugestões detalhadas de como proceder diplomaticamente em tais negociações estão disponíveis (32).

Conflitos de interesse

Os pesquisadores estão sujeitos a conflitos de interesses que podem vir a prejudicar sua objetividade e alimentar a desconfiança do público em relação à pesquisa (33,34). O menor indício de um conflito de interesse, mesmo que não fundamentado, pode ser deletério (35).

Tipos de conflito de interesse:

- **Duplo papel médico-investigador.** Um investigador pode ser o próprio médico de um potencial sujeito de estudo. Nessas circunstâncias, o paciente pode temer que seu atendimento futuro fique comprometido caso ele se recuse a participar do estudo. Além disso, ele pode não perceber a diferença entre seu atendimento médico e sua participação na pesquisa. E o que é melhor para um determinado paciente pode não ser o melhor para um projeto de pesquisa. Nessa situação, o bem-estar do paciente deve estar acima de quaisquer interesses, e o médico deve fazer o que é melhor para o paciente.
- **Conflitos de interesses financeiros.** Estudos com drogas novas são normalmente financiados por empresas farmacêuticas ou de biotecnologia. A preocupação ética surge quando os laços financeiros influenciam no delineamento e na condução do estudo, na interpretação exagerada de um resultado positivo e na omissão da publicação de resultados negativos (33,36,37). Se os investigadores possuírem ações ou opções de ações da empresa fabricante da droga ou dispositivo em estudo, poderão obter lucros consideráveis se o tratamento se revelar eficaz, além da compensação financeira por terem conduzido a pesquisa. Além disso, os investigadores poderão perder boas oportunidades de consultorias bem pagas se a droga em questão se mostrar ineficaz.

Lidando com interesses conflitantes. Uma forma de lidar com os conflitos de interesse é eliminar substancialmente a possibilidade de viés. Entretanto, algumas situações apresentam um extremo potencial para conflito e, por conseguinte, deveriam ser evitadas.

- **Minimizar conflitos de interesses.** Um ensaio clínico bem delineado inclui inúmeras precauções-padrão que visam controlar interesses conflitantes. O investigador pode ser cego a que intervenção o paciente recebe, evitando, assim, que faça uma avaliação tendenciosa dos resultados. Um **comitê independente de monitoramento de dados e da segurança** dos participantes, cujos membros não tenham conflitos de interesse, pode revisar dados durante o andamento da pesquisa e decidir por abortá-la caso os benefícios ou malefícios sejam convincentemente evidentes. O processo de **revisão por pares** para a concessão de verba de pesquisa e para a publicação de resumos e artigos também contribui para eliminar pesquisas falsificadas ou tendenciosas.

Cabe ao médico separar os papéis de investigador e de clínico, sempre que possível. Outro membro da equipe de pesquisa pode encarregar-se das discussões sobre o consentimento e das visitas de seguimento que fazem parte do estudo.

Se a pesquisa for financiada por uma indústria farmacêutica, os investigadores de instituições acadêmicas devem assegurar-se de que o contrato concede **acesso irrestrito aos dados primários e às análises estatísticas**, bem como **liberdade de publicação dos achados** mesmo nos casos em que a droga não seja eficaz (36,38). O investigador tem obrigação ética de se responsabilizar por todos os aspectos da pesquisa, assegurando que o trabalho seja feito de forma rigorosa. O patrocinador tem o direito de revisar os manuscritos, emitir sugestões e assegurar que as inscrições de patentes tenham sido encaminhadas ou preenchidas antes que o artigo seja submetido à publicação. Entretanto, o patrocinador não deverá exercer nenhum tipo de veto ou censura (36).

- **Explicitar conflitos de interesse.** Conflitos de interesse devem ser explicitados ao CEP e aos potenciais participantes da pesquisa. Em um caso judicial histórico, a Suprema Corte da Califórnia ordenou que médicos deveriam “revelar interesses pessoais não relacionados à saúde do paciente, sejam eles de ordem profissional ou econômica, que venham a afetar sua capacidade de julgamento” (39). Revistas médicas normalmente exigem que os autores explicitem tais conflitos quando manuscritos são submetidos ou publicados (40,41). Embora a explicitação seja apenas um passo inicial, ela já coíbe práticas difíceis de serem justificadas.
- **Gerenciar os conflitos de interesse.** Se um determinado estudo gera preocupações quanto a conflitos de interesse, a instituição de pesquisa pode exigir certas salvaguardas adicionais, como monitoramento mais próximo do processo de consentimento informado.
- **Proibir certas situações.** Para minimizar os conflitos de interesse, pesquisadores de instituições acadêmicas não devem ter ações ou opções de ações de empresas com interesses financeiros na intervenção sob estudo, nem ser funcionários dessas empresas (42-44). Muitas universidades, no entanto, permitem que os investigadores tenham um teto para ações de até 10.000 dólares.

QUESTÕES ÉTICAS ESPECÍFICAS A CERTOS TIPOS DE ESTUDOS

Ensaio clínico randomizado

Embora o ensaio clínico randomizado cego seja a forma mais rigorosa de se avaliar as intervenções (Capítulo 10), ele gera uma preocupação ética especial por ser a alocação do tratamento determinada pelo acaso. A base ética para designar aleatoriamente um tratamento é o julgamento de que ambos os braços do protocolo estão em equipolência, isto é, as evidências atuais não provam a superioridade de nenhum dos braços terapêuticos do estudo. Ainda que alguns especialistas julguem que um braço do estudo seja superior, outros acreditam no contrário (45). Além disso, os participantes e seus médicos precisam

considerar a randomização aceitável. Se os médicos acreditam convictamente que um dos braços é superior e podem oferecer o mesmo tratamento desse braço fora do estudo, não podem aconselhar seus pacientes a participarem do ensaio clínico. Além disso, o participante pode não considerar ambos os braços equivalentes, por exemplo, quando o contrabalanço entre os benefícios e os efeitos adversos difere de forma importante em uma comparação entre abordagens médicas e cirúrgicas para uma doença (46).

A escolha da intervenção apropriada para o grupo-controle também gera inquietações éticas. De acordo com o princípio da não-maleficência, é problemático ocultar do grupo-controle terapias reconhecidamente eficazes. Portanto, o grupo-controle deve receber o tratamento-padrão. Entretanto, controles-placebo podem ser aceitáveis em estudos a curto prazo que não ofereçam riscos sérios aos sujeitos como, por exemplo, em estudos de hipertensão leve e dores leves, autolimitadas. Os participantes devem ser informados sobre as intervenções eficazes disponíveis fora do estudo. Os dilemas sobre o grupo-controle são particularmente difíceis quando os participantes têm acesso não precário a cuidados médicos que o projeto acaba sendo a única alternativa de atendimento médico.

É considerado antiético dar continuidade a um ensaio clínico após ter sido demonstrado que uma das terapias em estudo é mais segura ou mais eficaz do que a outra. Além disso, seria errôneo prosseguir com um ensaio clínico que não pudesse responder a questão de pesquisa em prazo aceitável devido ao baixo recrutamento de participantes, à baixa incidência de desfechos ou à alta taxa de abandonos. Análises periódicas de dados interinos por uma comissão independente de monitoramento da segurança e dos dados podem determinar se um ensaio deveria ser suspenso precocemente (47). Essas análises interinas não devem ser realizadas pelos investigadores do estudo, pois o desceçamento para os achados interinos podem resultar em viés se o estudo continuar. Procedimentos para análise de dados de estudos em andamento e regras estatísticas para interrupção dos estudos devem ser especificados no protocolo de pesquisa (Capítulo 11).

Ensaio clínico conduzido em países em desenvolvimento apresentam dilemas éticos adicionais (Capítulo 18).

Pesquisa com dados e materiais biológicos previamente coletados

As pesquisas com dados ou materiais biológicos previamente coletados oferecem grande potencial para descobertas significativas. Por exemplo, testes de DNA em grandes bancos de soro armazenado "linkados" a dados clínicos podem identificar genes que aumentam a propensão a doenças ou a resposta a um determinado tratamento. Grandes biotecas de amostras de sangue e de outros materiais biológicos armazenados permitem que futuramente sejam realizados novos estudos sem a necessidade de coletar novas amostras. Esses estudos adicionais não oferecem nenhum risco físico aos participantes. No entanto, trazem preocupações éticas. O consentimento para estudos futuros é complicado, porque não é possível prever o tipo de pesquisa que será realizado posteriormente. Além disso, os participantes podem ter objeções a certos usos dessas amostras e dados (48). Quebras de confidencialidade podem ocorrer e podem levar a estigma e discriminação. Mesmo se não houver dano direto aos participantes, pode haver danos coletivos a um determinado grupo de pessoas. No passado, estudos genéticos nos Estados Unidos levaram a abusos de eugenia, como a esterilização forçada de indivíduos com retardo mental ou doenças psiquiátricas (49).

Quando materiais biológicos forem coletados para uso futuro, os formulários de consentimento deverão permitir que os participantes da pesquisa concordem ou não com certas categorias gerais para o uso posterior de suas amostras. Como exemplo, participantes poderão concordar com o uso de suas amostras em pesquisas futuras sobre doenças relacionadas

à pesquisa atual ou, então, em quaisquer estudos posteriores aprovados por um CEP e por um painel de revisão científica. Os participantes também devem ser informados sobre se os códigos que identificam individualmente cada participante serão retidos ou compartilhados com outros pesquisadores. Além disso, os participantes devem estar cientes de que descobertas científicas de estudos com amostras da bioteca do estudo poderão ser patenteadas e transformadas em produtos comerciais. Várias biotecas nacionais na Europa instituíram normas obrigando os usuários comerciais a pagarem ao governo pelo uso que fizerem, de forma que a população que contribuiu com as amostras tenha algum benefício financeiro.

OUTRAS QUESTÕES

Pagamento aos participantes da pesquisa

Os participantes de pesquisas clínicas merecem compensações financeiras por seu tempo, esforço e gastos associados: transporte, pagamento para alguém cuidar de seus filhos, etc. Praticamente falando, as compensações são um atrativo para incluir e manter os participantes na pesquisa. É prática amplamente adotada oferecer somas mais altas aos participantes de pesquisas de maior inconveniência ou risco. Entretanto, pagamentos altos geram preocupações éticas sobre a indução inapropriada dos participantes a tomarem parte na pesquisa. Se eles receberem mais por participarem de pesquisas arriscadas, pessoas necessitadas poderão ser seduzidas a correrem riscos que julgariam inaceitáveis se estivessem em melhores condições de julgamento. A fim de evitar a indução inapropriada, foi sugerido que as compensações sejam calculadas de acordo com os gastos reais dos participantes e que o tempo dispensado seja pago de acordo com uma tarifa por hora de trabalho não-especializado (50).

RESUMO

1. Os investigadores devem garantir que seus projetos observem os **princípios éticos do respeito à pessoa, da beneficência e da justiça**.
2. Os investigadores devem assegurar que as pesquisas estejam em concordância com as **regulamentações federais**. O **consentimento informado** e a **apreciação** pelo **Comitê de Ética em Pesquisa** são elementos-chave dessas regulamentações. Durante o processo de consentimento informado, os investigadores devem explicar aos potenciais participantes a **natureza do projeto** e seus **procedimentos**, o potencial de **riscos**, os **benefícios** e as **alternativas**.
3. **Indivíduos vulneráveis**, especialmente **crianças, presidiários, gestantes** e pessoas com **capacidade mental reduzida** ou **desvantagem social**, requerem proteções adicionais.
4. Os investigadores devem ter **integridade ética**. Não podem cometer atos de má conduta científica como **fabricação, falsificação** ou **plágio**. Devem lidar apropriadamente com os **conflitos de interesse** e seguir critérios apropriados para **autoria**.
5. Em certos tipos de pesquisa, outras questões éticas devem ser abordadas. Nos ensaios clínicos randomizados, os braços da intervenção devem estar em **equilíbrio**, os controles devem receber **intervenções apropriadas**, e é preciso haver regras para a interrupção do ensaio clínico, caso uma das intervenções se mostre mais segura ou mais eficaz. Quando a pesquisa utilizar materiais biológicos ou dados coletados previamente, é importante dar especial atenção à **confidencialidade**.

REFERÊNCIAS

- Institute of Medicine. *Responsible research: a systems approach to protecting research participants*. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1979.
- Levine C, Dubler NN, Levine RJ. Building a new consensus: ethical principles and policies for clinical research on HIV/AIDS. *IRB* 1991;13:1-17.
- Department of Health and Human Services. *Protection of human subjects*. 45 CFR 56. Disponível em: <<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>>. 2005
- US General Accounting Office. *Continued vigilance critical to protecting human subjects*. Washington, DC: Government Accounting Office, 1996.
- Office of the Inspector General. *Institutional review boards: their role in reviewing approved research*. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 1998.
- Institutional Review Board (IRB). Through an expedited review procedure. 63 Federal Register 60364-60367. Disponível em: <<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/expedited98.htm>>. (1998)
- Department of Health and Human Services. 45 CFR Parts 160 and 164. Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information. *Fed Regist* 2002;67:53182-53273.
- National Institutes of Health. Protecting Personal Health Information in Research: Understanding the HIPAA Privacy Rule. <http://privacyruleandresearch.nih.gov/>. Acesso em 28 de julho de 2003.
- Gunn PP, Fremont AM, Bottrell M, et al. The Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule: a practical guide for researchers. *Med Care* 2004;42(4):321-327.
- Advisory Committee on Human Radiation Experiments. *Final report*. New York: Oxford University Press, 1998.
- King NM. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *J Law Med Ethics* 2000;28(4):332-343.
- Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception: problems and solutions. *Med Care* 2002;40(9 Suppl):V55-V63.
- Wendler D, Emanuel EJ, Lie RK. The standard of care debate: can research in developing countries be both ethical and responsive to those countries' health needs? *Am J Public Health* 2004;94(6):923-928.
- Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292(13):1593-1601.
- Woodsong C, Karim QA. A model designed to enhance informed consent: experiences from the HIV prevention trials network. *Am J Public Health* 2005;95(3):412-419.
- Wolf L, Lo B. Using the law to protect confidentiality of sensitive research data. *IRB* 1999;21:4-7.
- National Bioethics Advisory Commission. *Ethical and policy issues in international research*. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission, 2001.
- Goffman E. *Asylums; essays on the social situation of mental patients and other inmates*. Garden City, NY: Anchor Books, 1961.
- Culliton B. Coping with fraud: the Darsee case. *Science* 1983;220:31-35.
- Relman AS. Lessons from the Darsee affair. *N Engl J Med* 1983;308:1415-1417.
- Engler RL, Covell JW, Friedman PJ, et al. Misrepresentation and responsibility in medical research. *N Engl J Med* 1987;317(22):1383-1389.
- Kassirer JP, Angell M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *N Engl J Med* 1994;331(10):669-670.
- Dingell JD. Shattuck lecture—misconduct in medical research. *N Engl J Med* 1993;328:1610-1615.
- Friedman PJ. Advice to individuals involved in misconduct accusations. *Acad Med* 1996;71(7):716-723.
- Mello MM, Brennan TA. Due process in investigations of research misconduct. *N Engl J Med* 2003;349(13):1280-1286.
- Rennie D, Flanagan A. Authorship! authorship! guests, ghosts, grafters, and the two-sided coin. *JAMA* 1994;271:469-471.
- Shapiro DW, Wenger NS, Shapiro MS. The contributions of authors to multiauthored biomedical research papers. *JAMA* 1994;271:438-442.
- Flanagan A, Carey LA, Fontranarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998;280:222-224.
- Lundberg GD, Glass RM. What does authorship mean in a peer-reviewed medical journal? *JAMA* 1996;276:75.
- Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA* 1997;278:579-585.
- Browner WS. *Publishing and presenting clinical research*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Relman AS. Economic incentives in clinical investigation. *N Engl J Med* 1989;320:933-934.
- Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289(4):454-465.
- Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993;329:573-576.
- Rennie D, Flanagan A. Thyroid storm. *JAMA* 1997;277:1238-1243.
- DeAngelis CA. Conflict of interest and the public trust. *JAMA* 2000;284:2237-2238.
- Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV, et al. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991;324(19):1362-1365.
- Moore v. Regents of University of California, 51 Cal.3d 120; Cal Rptr. 146, 793 P.2d 479 (1990).
- Rennie D, Flanagan A. Conflicts of interest in the publication of science. *JAMA* 1991;266:266-267.
- Angell M, Kassirer JP. Editorials and conflicts of interest. *N Engl J Med* 1996;335(14):1055-1056.
- Healy B, Campeau L, Gray R, et al. Conflict-of-interest guidelines for a multicenter clinical trial of treatment after coronary-artery bypass-graft surgery. *N Engl J Med* 1989;320(14):949-951.
- Topol EJ, Armstrong P, Van de Werf F, et al. Confronting the issues of patient safety and investigator conflict of interest in an international trial of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1123-1128.
- Association of American Medical Colleges. *Protecting subjects, preserving trust, promoting progress—policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects research*. Washington, DC: Association of American Medical Colleges, 2001.
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317:141-145.
- Lilford RJ. Ethics of clinical trials from a Bayesian and decision analytic perspective: whose equipoise is it anyway? *BMJ* 2003;326(7396):980-981.
- Slutsky AS, Lavery JV. Data safety and monitoring boards. *N Engl J Med* 2004;350(11):1143-1147.
- National Bioethics Advisory Commission. *Research on human stored biologic materials*. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission, 1999.
- Kevles DJ. *In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity*. New York: Knopf, 1985.
- Dickert N, Grady C. What's the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. *N Engl J Med* 1999;341:198-203.