



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

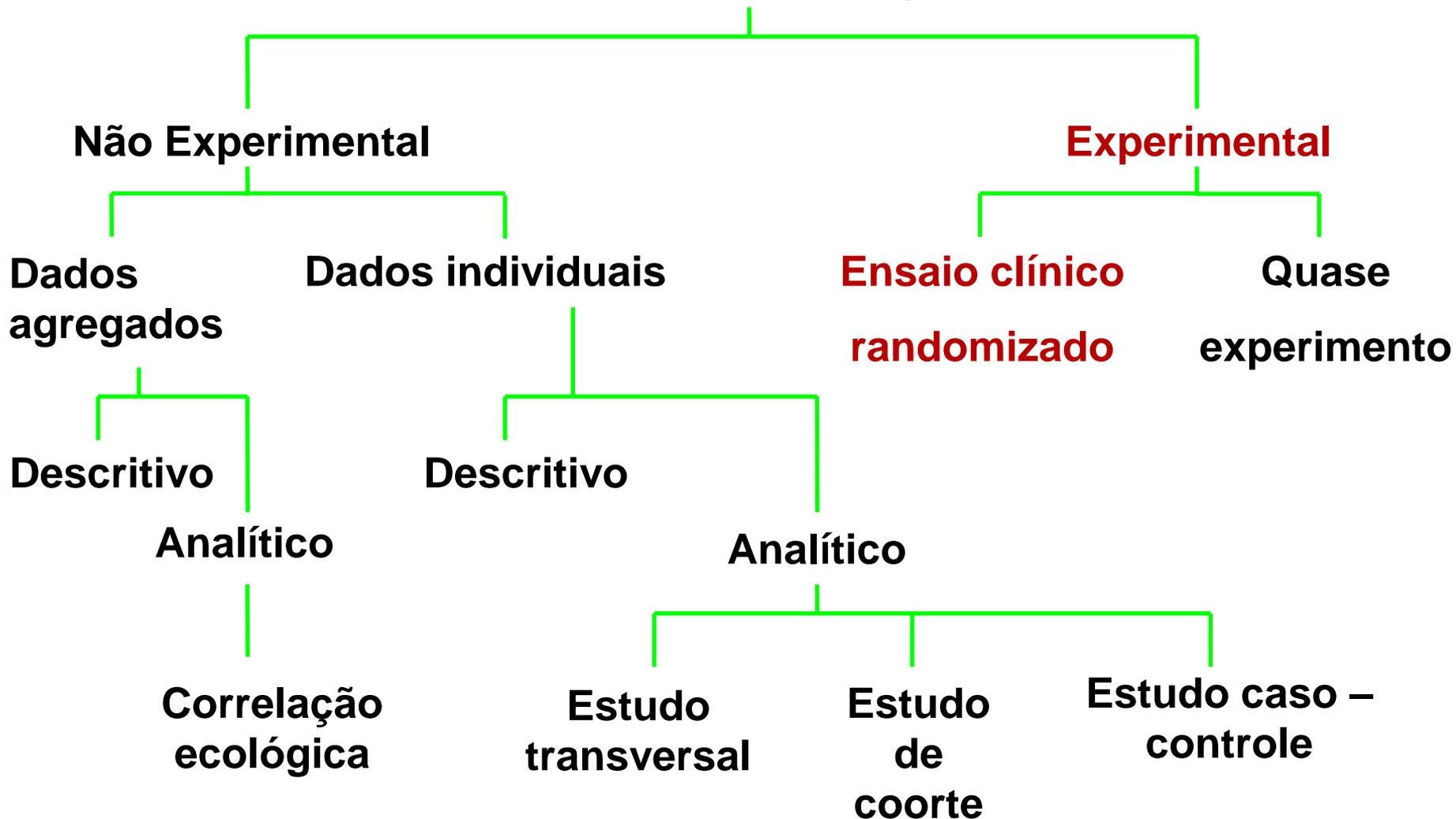
Epidemiologia Geral  
HEP-141

Maria Regina Alves Cardoso

2017

# TIPOS PRINCIPAIS DE DESENHOS DE ESTUDO

## Estudos Epidemiológicos



# ESTUDOS EXPERIMENTAIS

---

- A intervenção está *sob controle do pesquisador.*
- É possível portanto selecionar de forma aleatória quem vai receber ou não a intervenção.

# ESTUDOS EXPERIMENTAIS

---

- Delineamento ideal para avaliar a eficácia e efeitos colaterais de novas formas de intervenção.
- Também são utilizados para avaliar novas medidas tecnológicas ou medidas preventivas.

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

James Lind (1953)

## *A Treatise of the Scurvy*

- ✓ *"On the 20th of May, 1747, I took twelve patients in the scurvy on board the H. M. S. Salisbury at sea. Their cases were as similar as I could have them."*
- ✓ Ensaio clínico controlado para o tratamento do escorbuto



Suco de limão ou laranja *para os mais doentes*

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

## Medical Research Council (1948)

Sir Austin Bradford Hill

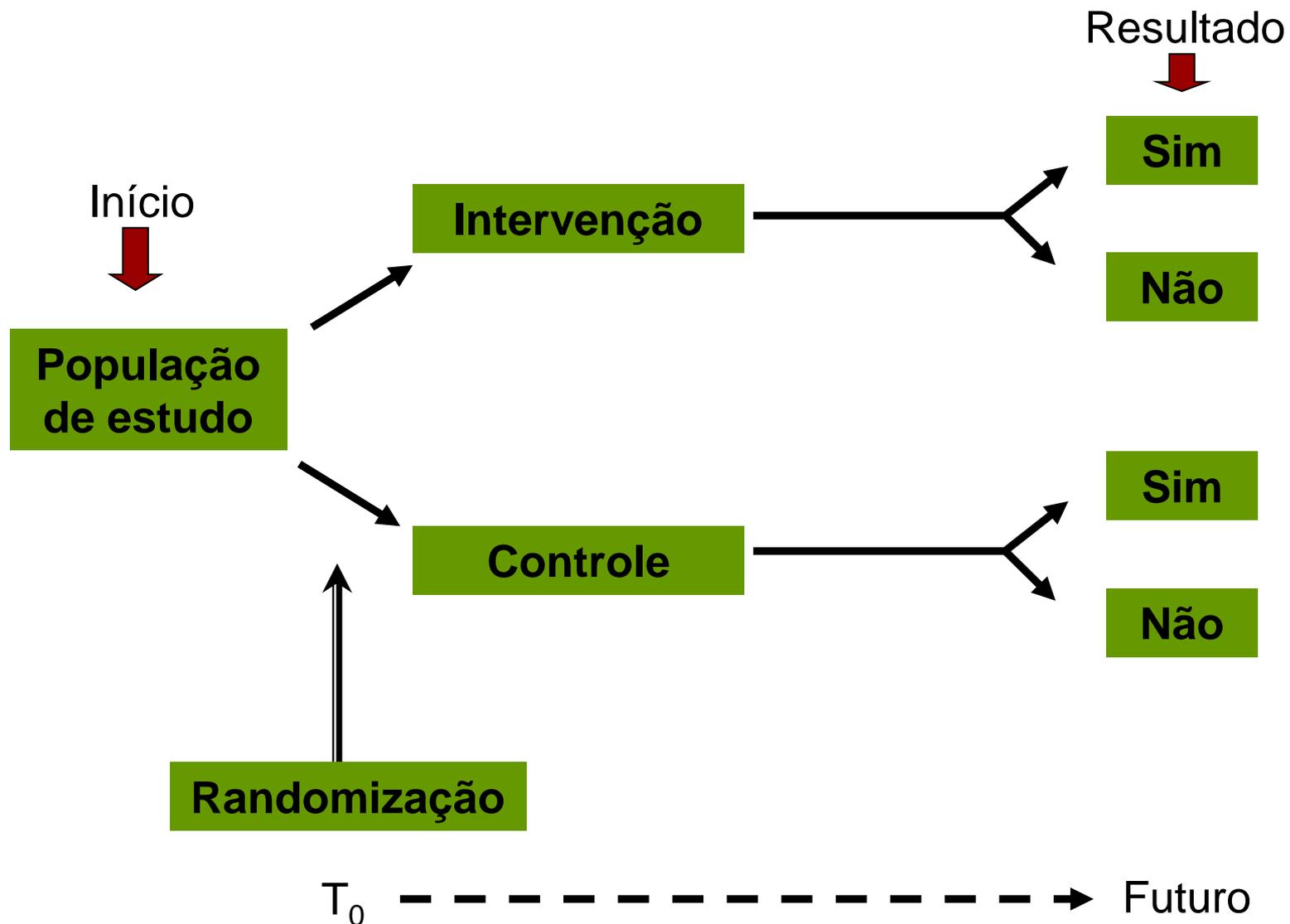
### **Estreptomicina na Tuberculose pulmonar**

- Primeiro ensaio clínico com grupo controle randomizado adequado
- Envelopes selados
- Avaliações cegas dos Raio-X, por dois radiologistas independentes e por um clínico

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

- Dois (ou mais) grupos de indivíduos que são similares em todos os aspectos com exceção apenas do fato que um grupo (*grupo de intervenção*) é deliberadamente designado para receber uma medida preventiva ou terapêutica (*intervenção*) enquanto que o outro grupo (*grupo controle*) não recebe esta intervenção
- Todos os indivíduos são acompanhados para avaliar o efeito de interesse. A taxa de incidência do efeito é comparada nos dois grupos.

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS



# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

Principais etapas:

1. Formulação clara da hipótese
2. Definição dos objetivos do ensaio
3. Definição da população estudada
4. Seleção da amostra
5. Coleta dos dados iniciais (“baseline data”)
6. Alocação aleatória dos indivíduos para a (nova) intervenção ou para o tratamento padrão ou placebo (controle)
7. Acompanhamento dos indivíduos dos dois grupos

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

8. Avaliação contínua do(s) efeito(s), intermitente ou no final do ensaio
9. Análise: comparação das frequências dos efeitos nos grupos de intervenção e controle
10. Interpretação: (a) magnitude do efeito; (b) explicação alternativa do efeito, exemplo: vício na comparação ou acompanhamento dos grupos; (c) implicações para políticas de saúde
11. Retorno aos participantes
12. Comunicação dos resultados às instituições e ao público em geral

# DEFININDO POPULAÇÕES: CRITÉRIOS DE SELEÇÃO



População alvo



População estudada



Amostra

## ✓ Critérios de inclusão:

Restritos: alta validade interna

Amplos: alta validade externa

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

Aleatorização  $\Rightarrow$  Sorteio



similaridade entre grupos

# Grupos de comparação

- ❖ Sem intervenção: mede o efeito total dos cuidados de saúde, específicos e inespecíficos
- ❖ Efeitos não específicos:
  - efeito de Hawthorne, devido às alterações do comportamento dos participantes relacionadas, unicamente, com o fato de estarem em estudo;
  - efeito placebo, devido, unicamente, à aplicação de uma intervenção semelhante mas que não tem um mecanismo de ação específico conhecido

# Grupos de comparação

**Comparar o novo tratamento com o tratamento usual:**

Se o tratamento usual é eficaz, este é o controle ético possível. Responde à pergunta: "o tratamento experimental resulta em melhor desfecho que o usual?"

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

Os efeitos totais do tratamento são a soma:

- Da melhora espontânea,
- Das respostas inespecíficas e
- Dos efeitos específicos

# PARA MINIMIZAR OS VÍCIOS DE MENSURAÇÃO

- Estudo duplo-cego: o observador e o indivíduo estudado não sabem qual foi o grupo designado
- Estudo cego: quando somente um deles não conhece o grupo

Vício



pode ocorrer devido à recusa ou perda de seguimento

# Desfechos de saúde/doença

## ➤ Morte

Ruim, se antes do tempo

## ➤ Doença

Conjunto de sintomas, sinais físicos e anormalidades laboratoriais

# Desfechos de saúde/doença

## ➤ Desconforto

Sintomas como dor, náusea, dispnéia, prurido, zumbido, etc.

## ➤ Deficiência funcional

Limitação na habilidade de realizar atividades usuais em casa, no trabalho ou no lazer

# Desfechos de saúde/doença

---

- Descontentamento

Reação emocional à doença ou a seu cuidado, como tristeza ou raiva

- Despesa?

Também é decorrência importante

# Desfechos de saúde/doença

- ✓ Os desfechos biológicos não devem substituir os clínicos, a não ser que exista evidência direta de que estejam relacionados entre si.
- ✓ Muitos outros fatores, além dos desfechos biológicos podem determinar o desfecho clínico

# ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS

---

## Aspectos avaliados em um EC

- Segurança
- Eficácia
- Efetividade
- Eficiência

# EFICÁCIA

---

Mostrar que o tratamento funciona:

- O tratamento eficaz é aquele que traz os efeitos desejados em pacientes que o recebe

# EFETIVIDADE

- Tratamento traz mais benefício do que prejuízo quando prescrito
- É estimada quando um tratamento é oferecido a pacientes, de modo que possam aceitá-lo ou recusá-lo, **como no contexto real**
- Um tratamento pode ser inefetivo por falta de eficácia, de adesão ou de ambos

# EFICIÊNCIA

---

- Refere-se à relação entre os recursos utilizados e os resultados obtidos com o tratamento.

# Princípio da intenção de tratar

---

“Uma vez randomizado, sempre analisado como tal”

- Previne viés decorrente de exclusão de participantes após randomização
- Indica melhor qual é a efetividade de uma intervenção

# Problemas a serem observados

---

- **Contaminação:** ocorre quando o grupo controle recebe o tratamento do estudo.
- **Cointervenção:** ocorre quando indivíduos em um estudo recebem outras terapias que podem interferir com o resultado de interesse.
  - ✓ Pode ocorrer tanto no grupo de estudo quanto no controle.

# FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

## ✓ Fase 1 - avalia segurança

Pequeno número de indivíduos, em geral voluntários saudáveis:

- Identifica os níveis da droga que são bem tolerados e sem efeitos colaterais graves

***Farmacocinética e Farmacodinâmica***

# FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

## ✓ Fase 2 - avalia eficácia e toxicidade

Pequeno grupo de indivíduos:

- Avalia a relação dose-efeito, procurando informações sobre a eficácia da droga e ainda sobre a toxicidade.

*Dose terapêutica apropriada*

# FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

---

## ✓ Fase 3 - tolerância e efetividade

Grande número de pacientes:

- Avalia, além da eficácia, a efetividade
- Avalia a presença de efeitos colaterais comuns

# FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

---

## ✓ Fase 4 - pós-comercialização

O uso generalizado possibilita número suficiente de indivíduos para detectar efeitos colaterais incomuns

# TIPOS DE ENSAIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

## ➤ Explanatório:

- como funciona a intervenção?
- critérios de inclusão rígidos
- em geral comparativo com placebo, dose fixa, análise apenas dos participantes com dados completos, “washout” longo

## ➤ Pragmático:

- características da intervenção
- critérios de inclusão mais abertos
- comparações com outras intervenções, dose flexível, análise por intenção de tratar

# TIPOS DE ENSAIOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

## ➤ Eficácia:

- em geral explanatórios
- avaliação da intervenção sob condições ideais - funciona?

## ➤ Efetividade:

- em geral pragmáticos
- avaliação da intervenção em condições mais próximas da clínica - efeitos colaterais?

# QUESTÕES ÉTICAS

Estudos de intervenção devem ser conduzidos somente quando foi formulada uma hipótese clara e outros dados (exemplo: estudos de laboratório) indicam que a intervenção proposta é segura.

O investigador faz intervenções deliberadas



**considerações éticas são importantes**

Alguns pontos:

- A questão já foi respondida?
- Consentimento informado
- Coerção
- Confidencialidade
- Placebo × Intervenção tradicional
- Impacto absoluto × Impacto relativo
- Continuação do estudo quando uma diferença mensurável foi detectada entre os grupos de intervenção e controle

# Vantagens

---

- ✓ Pode produzir a evidência mais forte de causa e efeito
- ✓ Pode ser o único delineamento possível para responder uma pergunta
- ✓ Algumas vezes pode produzir uma resposta mais rápida e barata do que estudos observacionais

# Hierarquia da Evidência



# Desvantagens

---

- ✓ Muitas perguntas não podem ser respondidas por esse delineamento
  - Barreiras éticas
  - Resultado muito raro
- ✓ Intervenção padronizada muito diferente da prática comum (reduzindo generalização)



**Fim**