



Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

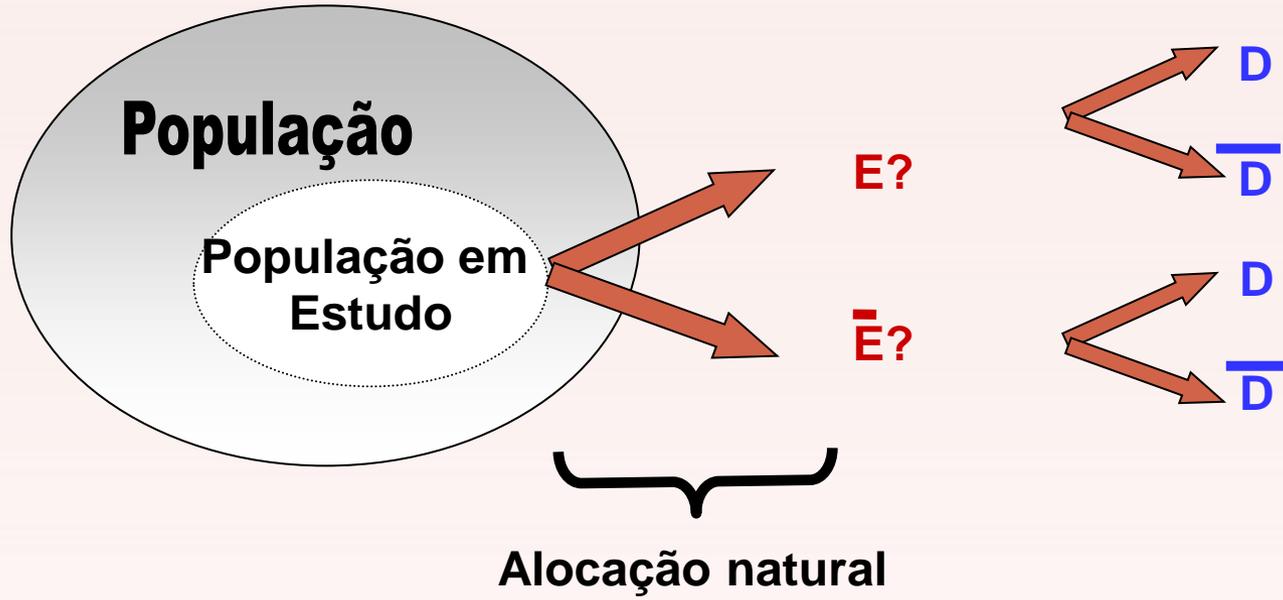
Estudos experimentais

ALESSANDRA C GOULART
ANA PAULA SAYURI SATO

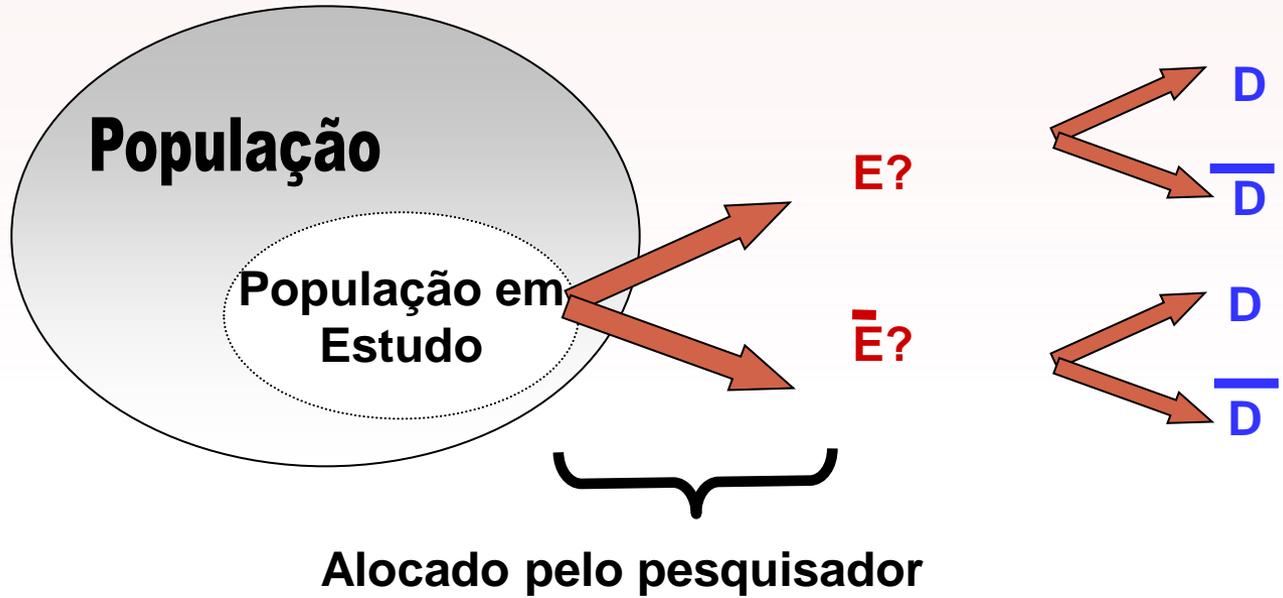
Conteúdo da aula

- Introdução e desenhos básicos
- Estratégias
 - Cegamento / mascaramento
 - Randomização
- Desenhos alternativos
- Planejamento e condução do estudo
- Análise
- Considerações finais

Observacional



Experimento



Eficácia, efetividade e impacto de intervenções

Antes da
licença

- Eficácia
- Qualidade e Segurança



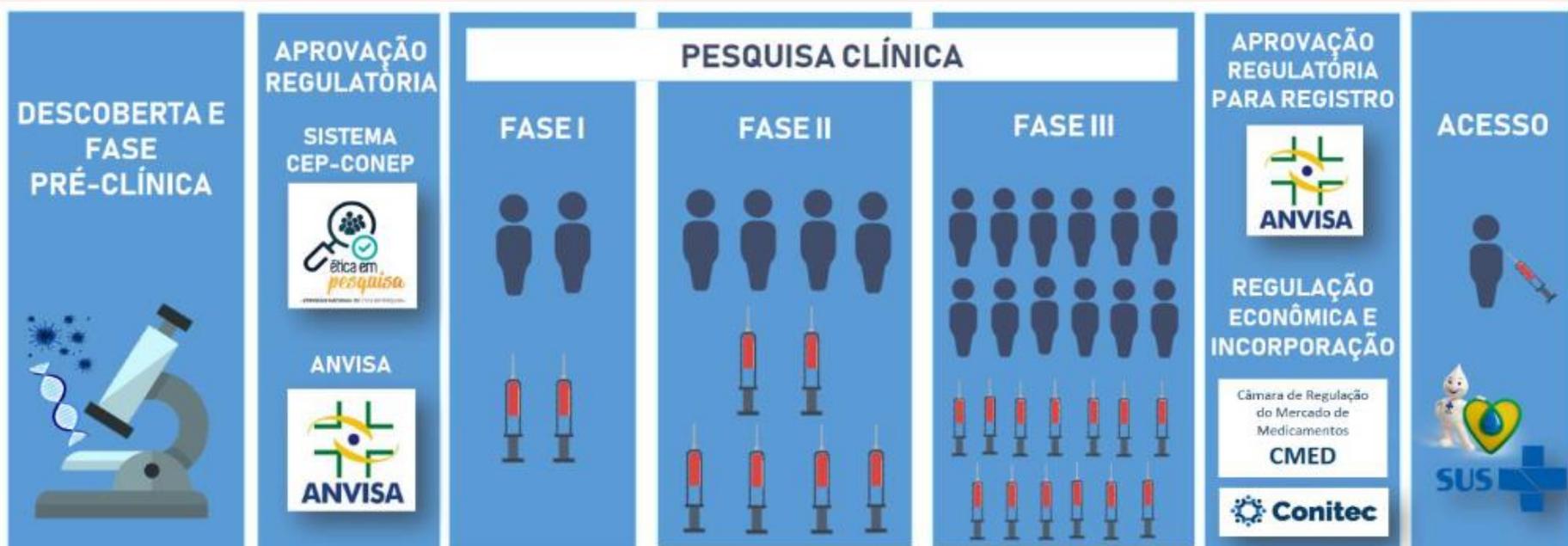
Após a licença

Estudos Experimentais

- Uso populacional
- Segurança e Efetividade
- # Impacto em Saúde Pública

Estudos Observacionais

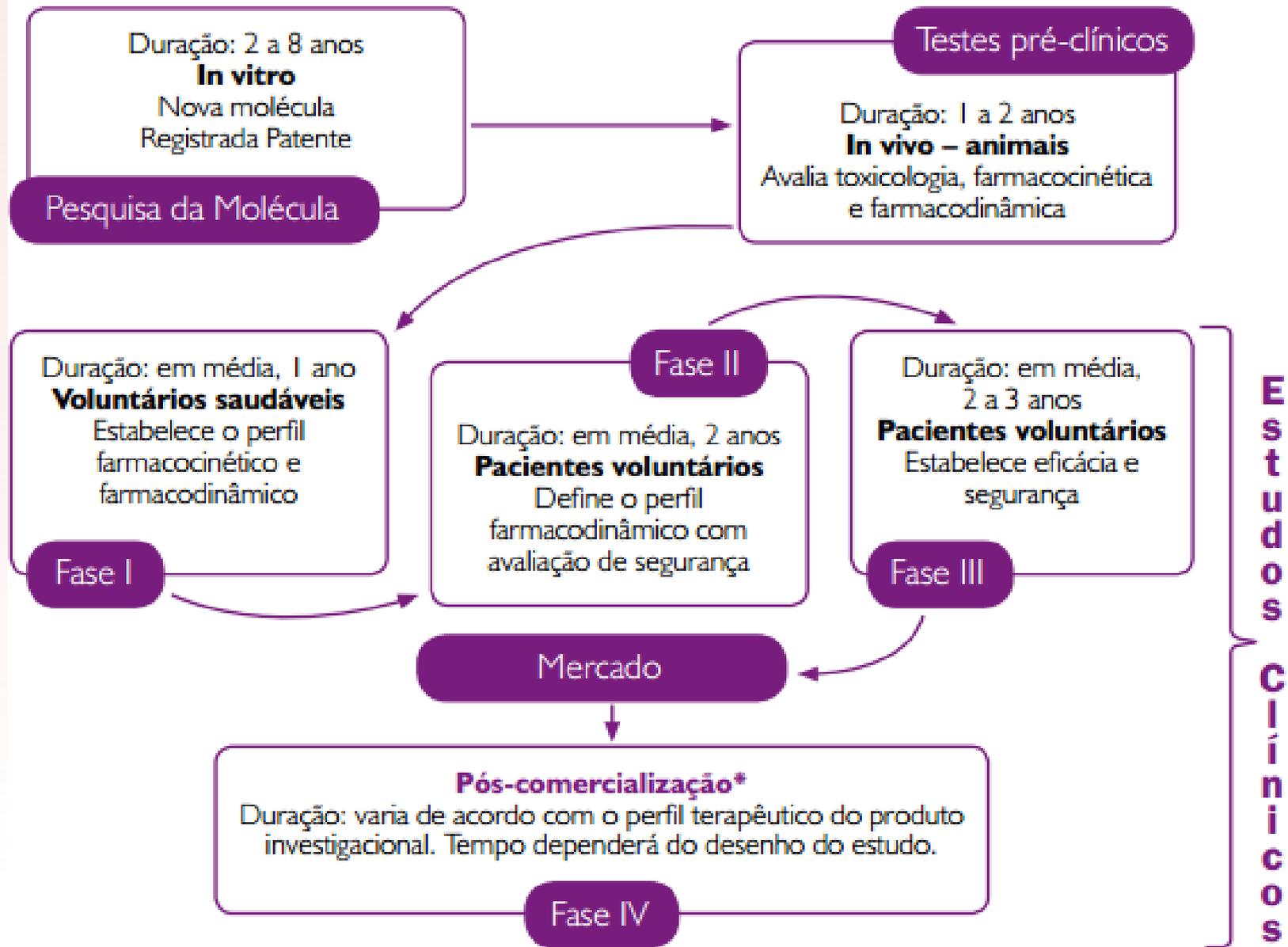
Monitoramento de riscos e benefícios → pressupostos, vieses, limitações metodológicas → TOMADA DE DECISÃO



Fonte: Elaboração própria (CGPCLIN/Decit/SCTIE/MS, 2020).

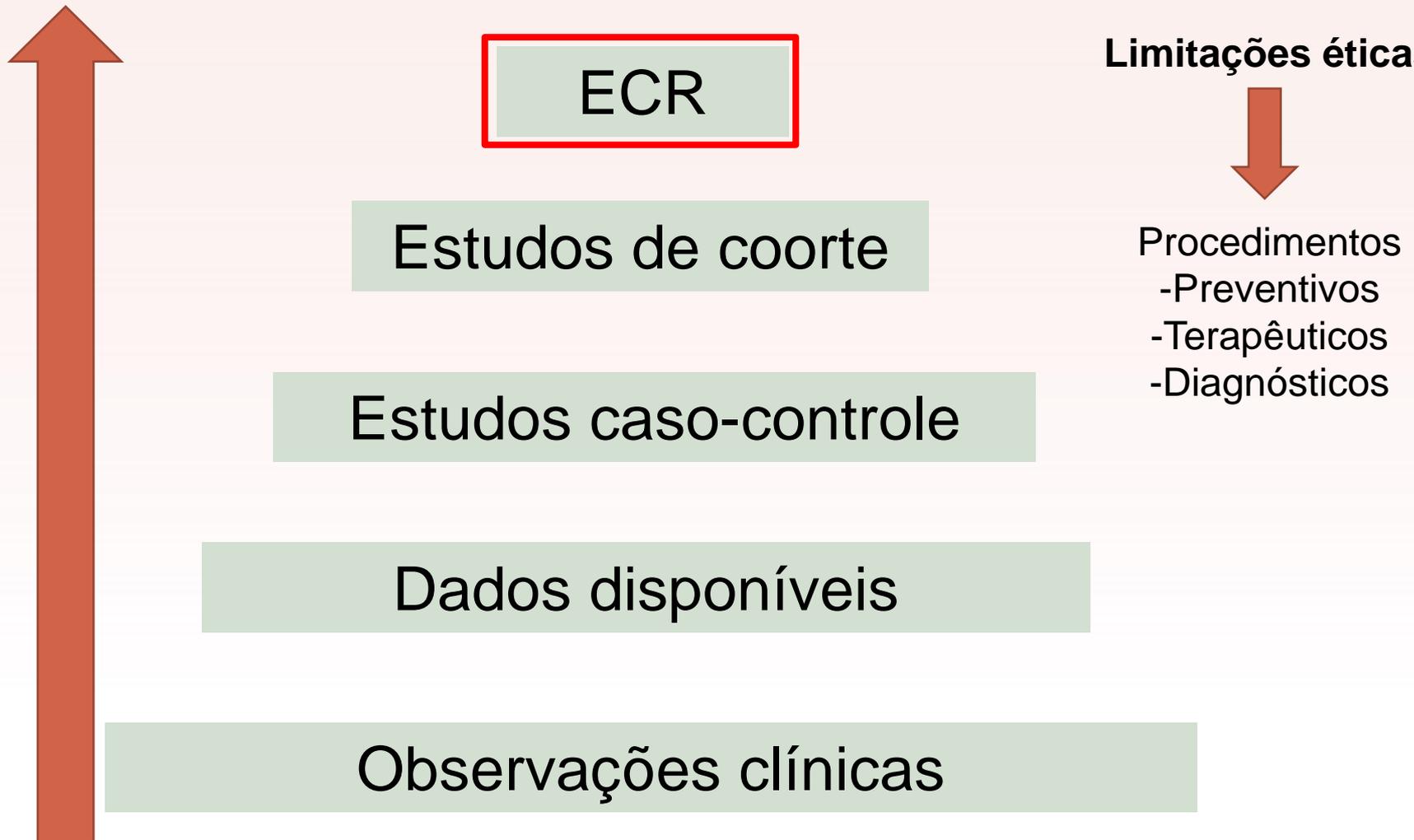
FASE IV (pós-registro)

Farmacovigilância

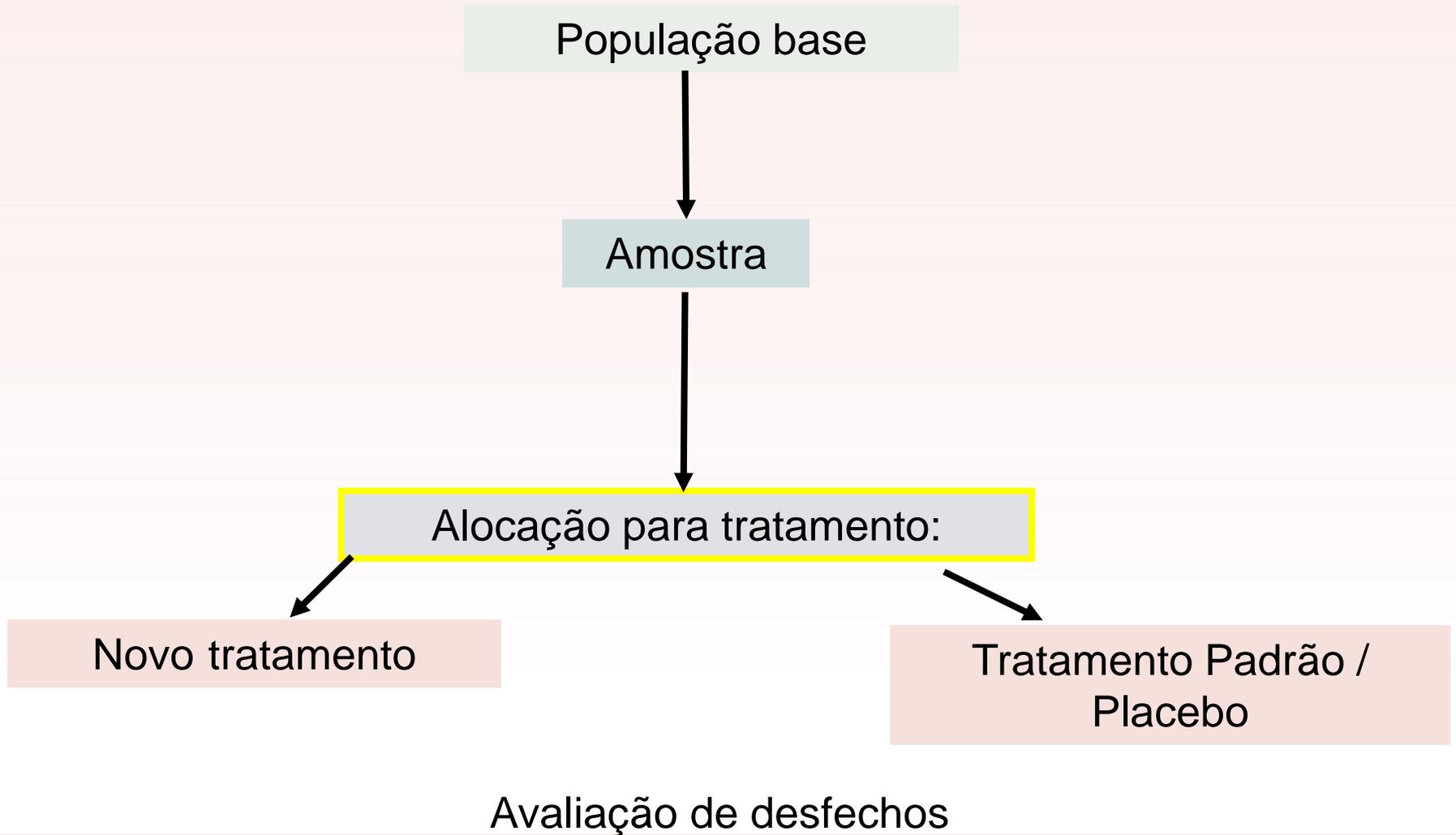


* Na fase IV se incluem estudos para estabelecer o valor terapêutico, bem como os estudos de farmacoe epidemiologia, farmacovigilância e bioequivalência.

Abordagens para estudos etiológicos



Ensaio clínico randomizado (ECR)



Ensaio clínico

- **Experimento:** realização de observações sistemáticas em condições controladas
- Controle da exposição pelo pesquisador
- Motivos éticos → forte evidência de efeitos +
- Não gere eventos adversos importantes, ou que sejam bastante inferiores aos benefícios

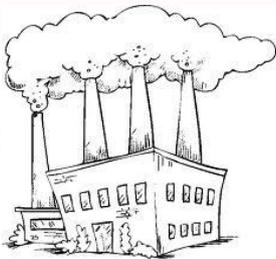


Ensaio clínico randomizado (ECR)

- Indivíduos são alocados para grupos intervenção e controle, de modo a serem submetidos a um novo tratamento, com o intuito de verificar os efeitos em condições controladas de observação.
- Os resultados podem ser expressos na comparação das incidências entre grupo intervenção e controle (Pereira, 2008).
- Padrão ouro dos estudos epidemiológicos no esclarecimento de relação causa-efeito

Ensaio comunitários

- Estudos fora das condições clínicas, baseados na comunidade, e mais frequentes em intervenções na área de saúde pública.
- A unidade de alocação é a comunidade.
- Exs.: vacinação, fluoretação da água para prevenção de cárie, controle de vetores



Aplicações

- Eficácia de vacinas
- Intervenções preventivas: educacionais, nutricionais, ambientais



Recomendadas para ampla utilização



Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial

Laura C Rodrigues, Susan M Pereira, Sergio S Cunha, Bernd Genser, Maria Yury Ichihara, Silvana C de Brito, Miguel A Hijjar, Ines Dourado, Alvaro A Cruz, Clemax Sant'Anna, Ana Luiza Bierrenbach, Mauricio L Barreto

Summary

Lancet 2005; 366: 1290–95

Published online

August 31, 2005

DOI:10.1016/S0140-6736(05)

67145-0

Background Many countries offer a second BCG vaccination to prevent tuberculosis, although there is little evidence of whether this confers additional protection. BCG vaccination is routine in Brazil but BCG revaccination procedures vary by state. We studied revaccination efficacy in two Brazilian cities with tuberculosis prevalence representative of Brazil.

Methods We did a cluster-randomised trial of the protection against tuberculosis from BCG revaccination in school-aged children who had had one BCG vaccination as infants. 767 schools in the cities of Salvador and Manaus, Brazil, participated; schools were the unit of randomisation. The study was open label with no placebo. Cases of tuberculosis were identified through record linkage to the Tuberculosis Control Programme. Revaccination status was masked during linkage and validation of cases. The incidence of tuberculosis was the primary outcome. Analysis was by intention to treat.

Findings 386 schools (176 846 children) were assigned BCG revaccination and 365 (171 293 children) no revaccination. 42 053 children in the vaccine group and 47 006 in the control group were absent from school on the day of the visit and were excluded. 31 163 and 27 146, respectively were also excluded because they had no BCG scar, two or more scars, or a doubtful scar on assessment. The crude incidence of tuberculosis in the intervention group was 29.3 per 100 000 person years and in the control group 30.2 per 100 000 person-years (crude-rate ratio 0.97; 95% CI 0.76–1.28). The efficacy of BCG revaccination was 9% (–16 to 29%).

Interpretation Revaccination given to children aged 7–14 years in this setting does not provide substantial additional protection and should not be recommended. Follow-up is ongoing and needed to assess the effect of other factors on revaccination efficacy: time since vaccination, age at vaccination, and high or low prevalence of environmental mycobacteria.

Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

(S M Pereira PhD, S S Cunha PhD, B Genser PhD, S C de Brito MSc, M L Barreto MD); London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

(L C Rodrigues PhD, A L Bierrenbach PhD); Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Graz, Austria

(B Genser); Coordenação Regional da Fundação Nacional de Saúde-Bahia, Ministry of Health, Brazil

(M Y Ichihara MD); Centro de Referência Helió Fraga, FUNASA/Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil

(M A Hijjar MD); and Faculdade

Alocação de grupos intervenção/controlado

Alocação para tratamento:

Novo tratamento

Tratamento padrão/placebo

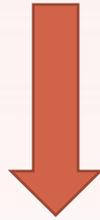
Devem ser similares em relação a um conjunto de características pré-definidas e coletadas na linha de base do estudo

Comparabilidade entre os grupos

Alocação de grupos intervenção/controlado

Randomização:

Possibilita a formação de grupos comparáveis



Mesma probabilidade de distribuição dos fatores de risco
Grupos similares

Unidade: indivíduos ou agregados (ensaios comunitários)

Randomização simples

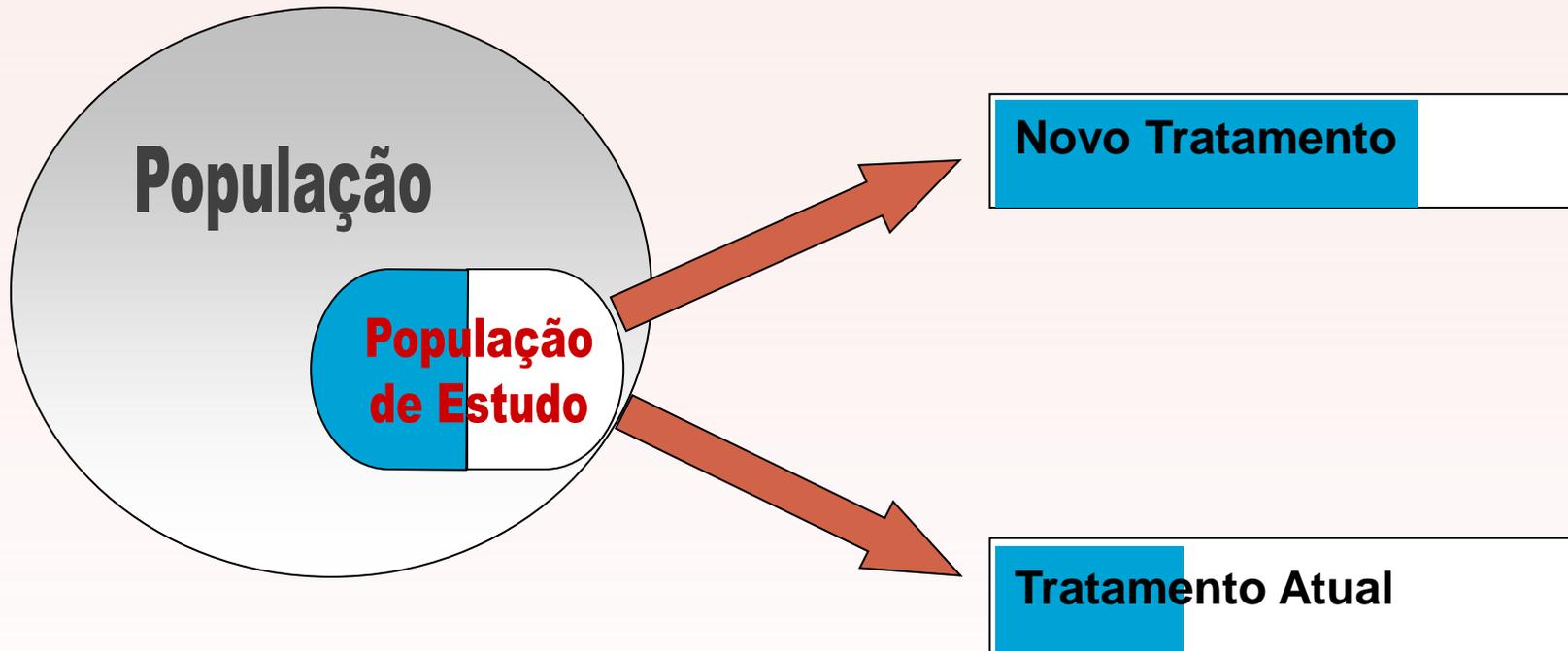
- Sorteio
- Tabela de números randômicos/ algoritmo para produção de números randômicos (programas computacionais)

TABLE 7-3 A Table of Random Numbers

	00-04	05-09	10-14	15-19
00	56348	01458	36236	07253
01	09372	27651	30103	37004
02	44782	54023	61355	71692
03	04383	90952	57204	57810
04	98190	89997	98839	76129
05	16263	35632	88105	59090
06	62032	90741	13468	02647
07	48457	78538	22759	12188
08	36782	06157	73084	48094
09	63302	55103	19703	74741



Ensaio Não-aleatório

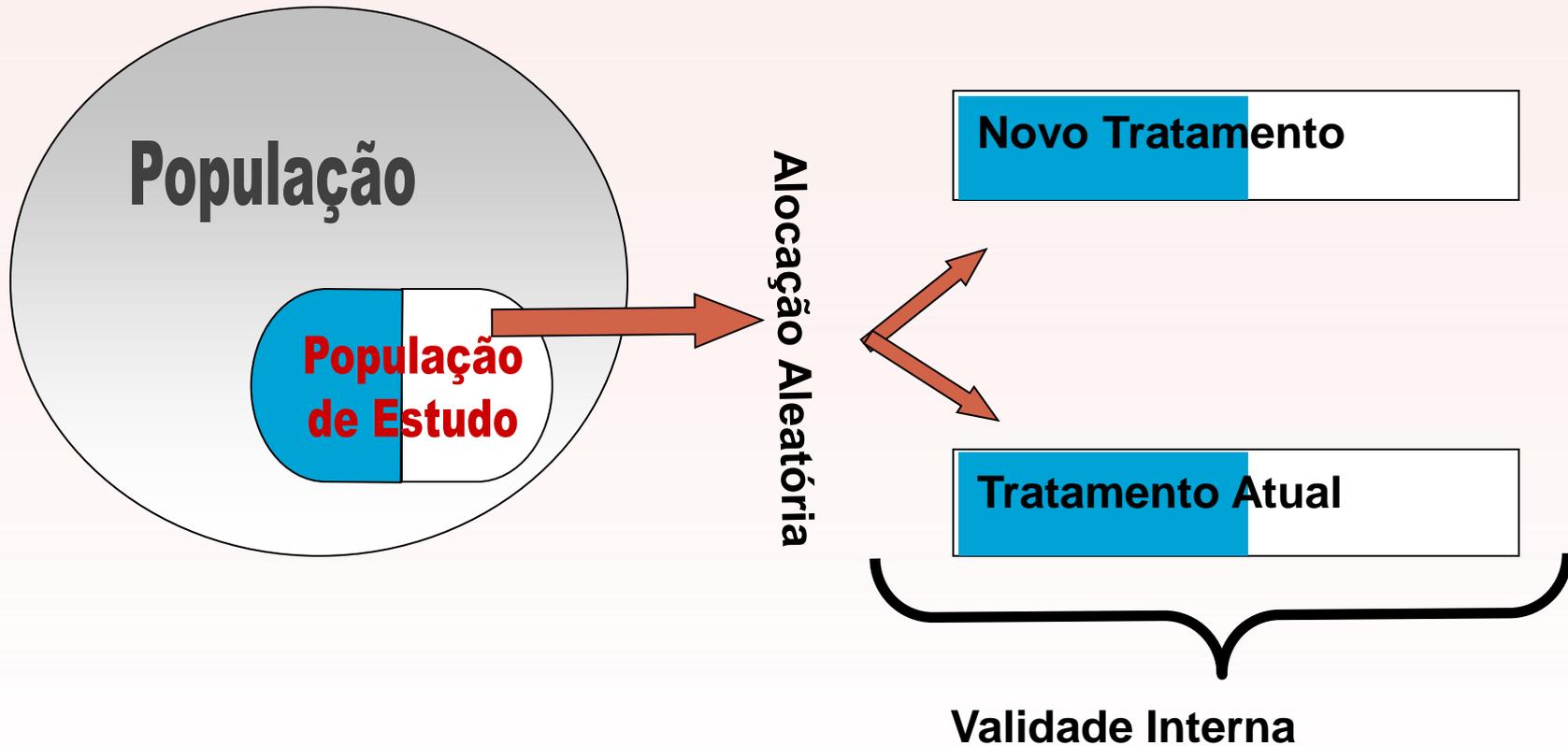


Possui fator associado ao pior prognóstico



Não possui fator associado ao pior prognóstico

Ensaio Aleatório



Possui fator associado ao pior prognóstico



Não possui fator associado ao pior prognóstico

Características da pigmentação da pele de indivíduos selecionados para uma pesquisa

Características	Protetor solar (n=145)	Controle (n=164)
Pele		
Escura	33%	34%
Intermediária	32%	34%
Clara	34%	32%
Cor dos cabelos		
Castanho escuro	32%	34%
Castanho claro	28%	26%
Ruivo	7%	6%
Loiro	33%	31%
Pintas na face		
Poucas ou nenhuma	36%	37%
Quantidade moderada	25%	32%
Muitas	39%	30%
Queimadura pela luz solar		
Raramente	46%	56%
Freqüentemente	54%	44%

Cegamento/Mascaramento

A distribuição do grupo tratado e não tratado é desconhecida para as “pessoas envolvidas”:

- **Indivíduos estudados (aplicado quando o relato do efeito estiver sujeito a viés)**

- **Observadores/Entrevistadores (aplicado quando o registro do resultado estiver sujeito a viés)**

- **Responsável pela análise dos dados (quando a análise e interpretação está sujeita a viés)**

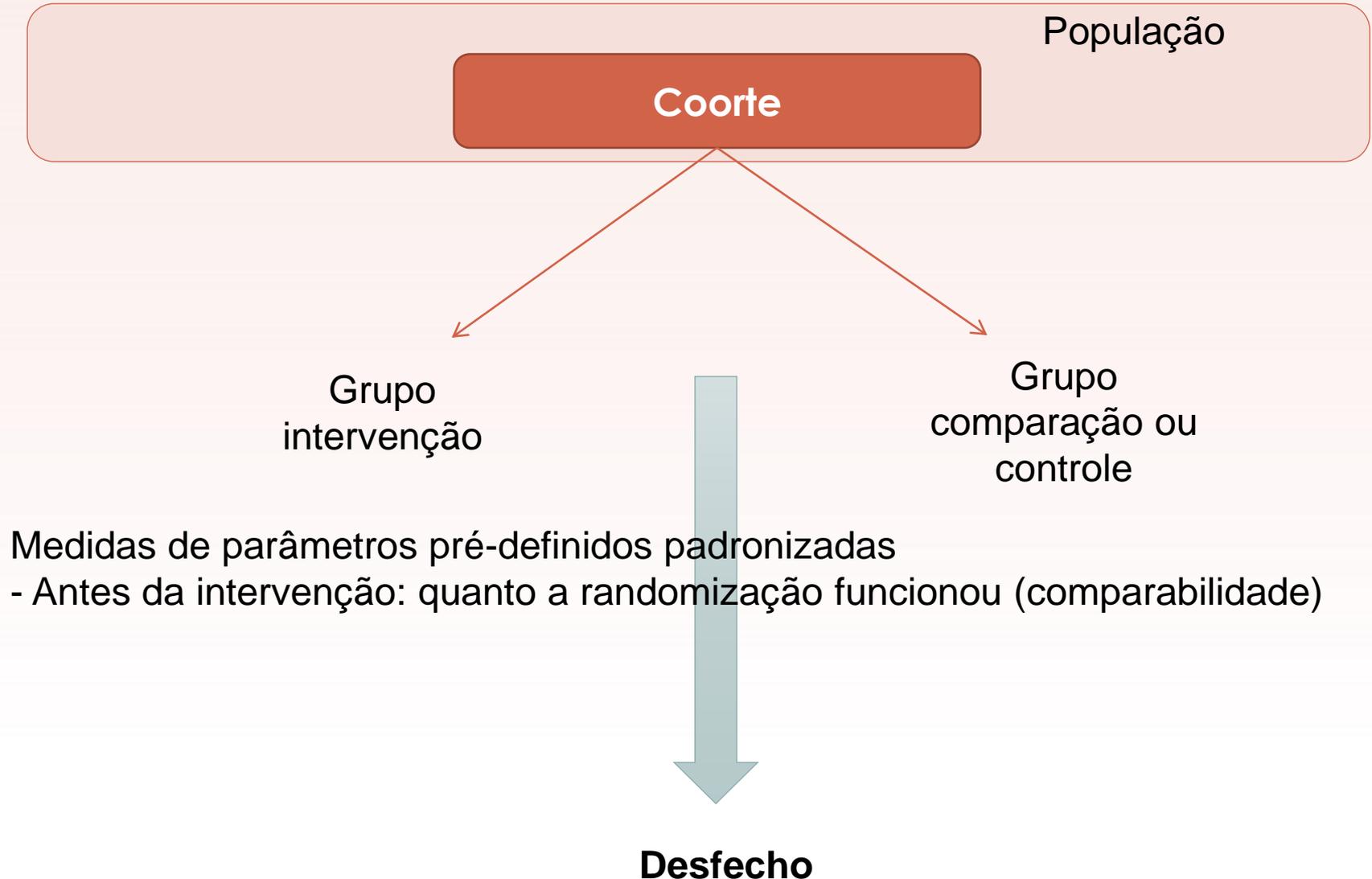
Cegamento/Mascaramento

- Evita viés → conhecimento sobre a que grupo os indivíduos pertencem → diferenças na obtenção de medidas ou na realização de diagnósticos dos desfechos.
- **Uni/simples-cego:** somente os pesquisadores conhecem a composição dos grupos controle e intervenção → viés de diagnóstico
- **Duplo-cego:** nem os pesquisadores nem os sujeitos de pesquisa sabem
- **Triplo-cego:** os investigadores, os participantes e a equipe de análise de dados não conhecem a composição dos grupos

Cegamento/Mascaramento

- Estudos não cegos ou abertos:
 - Participantes e pesquisadores conhecem os grupos
- Estudos de intervenção em Saúde Pública:
 - Hábitos de vida
 - Programa educacionais
 - Atividade física
- Menor custo
- Viés: maior abandono ou desistência daqueles que sabem pertencer ao grupo controle

Estratégias de desenho



Desenhos alternativos

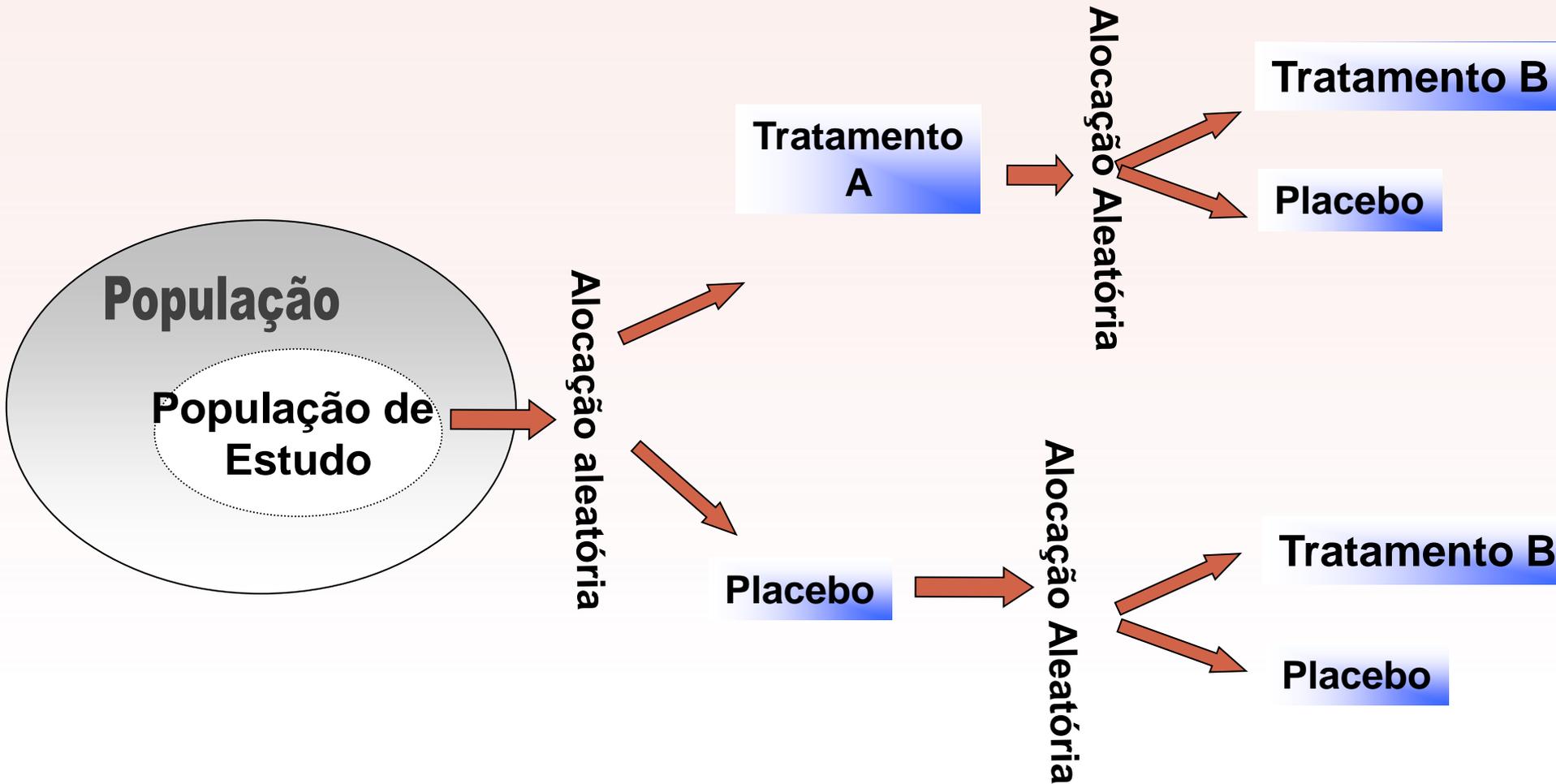
Desenhos fatoriais: teste de diversos esquemas terapêuticos em um mesmo estudo

Desenhos “cross over”: indivíduos deslocam-se no correr do estudo, do grupo tratado para o controle e/ ou vice versa.

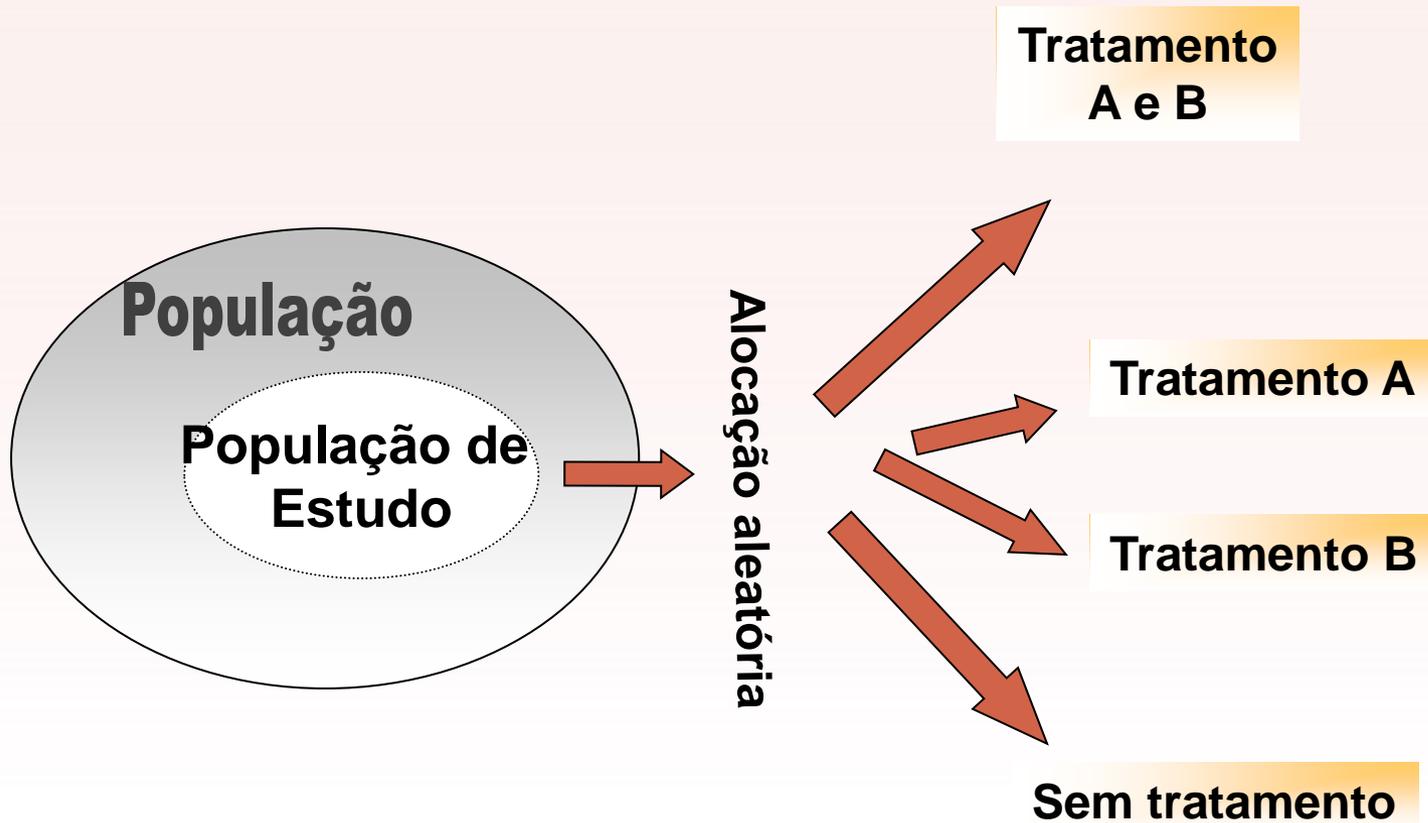
Desenhos fatoriais

- Duas intervenções são analisadas simultaneamente, comparando-se com o mesmo grupo controle
- Redução de custos: único grupo controle para 2 intervenções em um só momento
- Possibilidade de ocorrência de interação devido à possíveis mecanismos de ação similares entre as 2 intervenções aplicadas

Ensaio Aleatório Fatorial



Ensaio Aleatório Fatorial



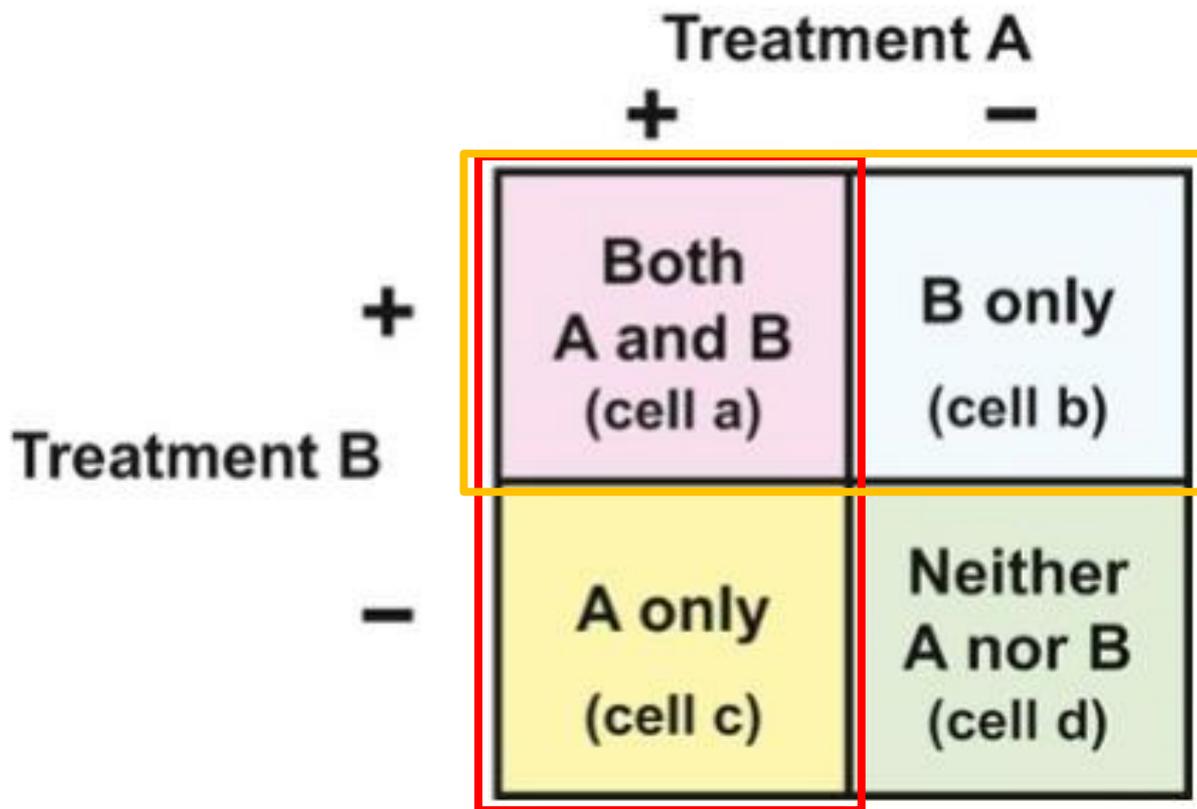
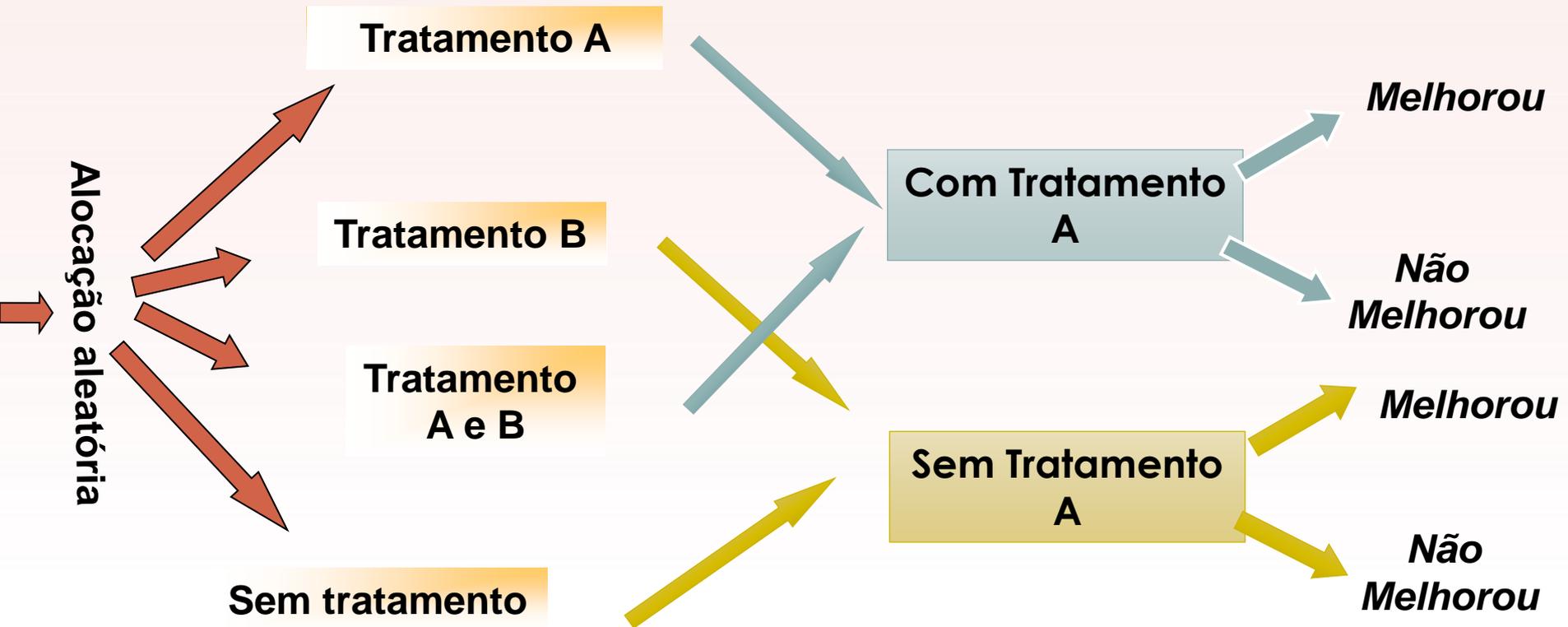


FIGURE 7-7  Factorial design for studying the effects of two treatments.

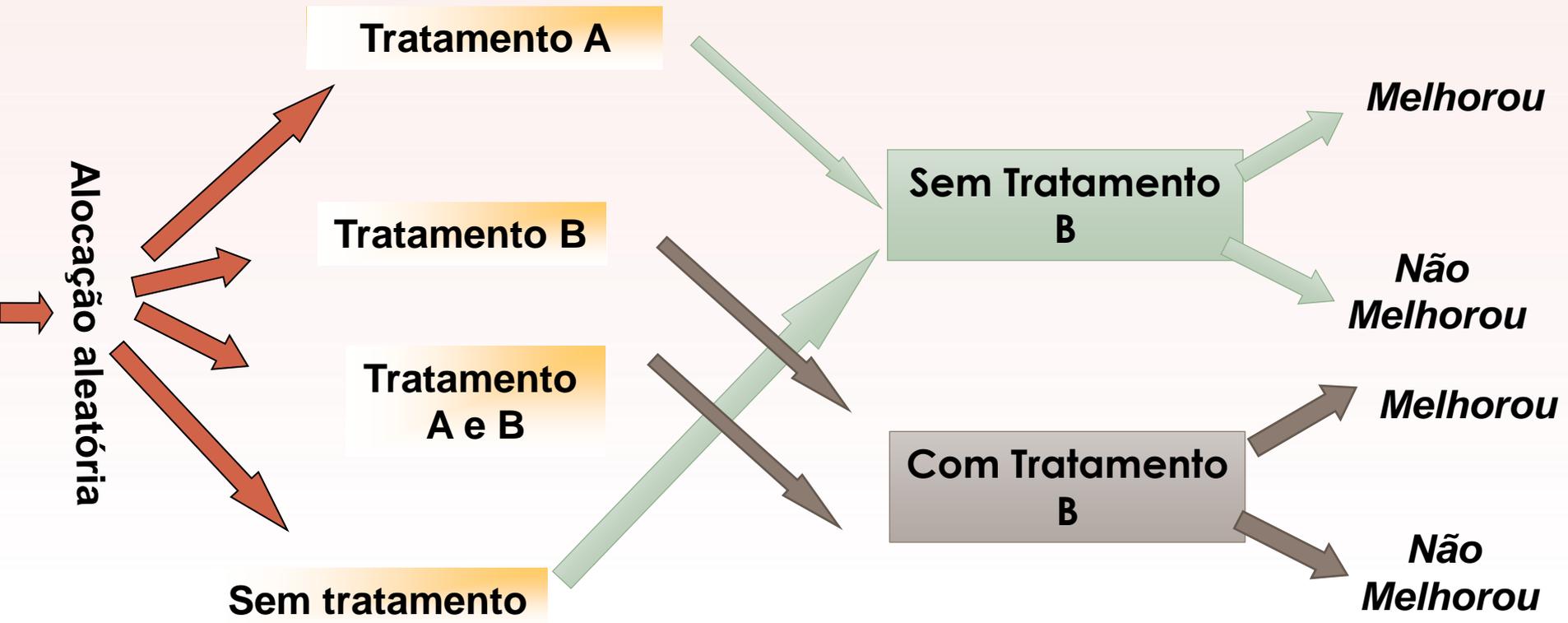
Ensaio Aleatório Fatorial

Examinando o Efeito do Tratamento A



Ensaio Aleatório Fatorial

Examinando o Efeito do Tratamento B



- + de 22.000 médicos foram randomizados utilizando um desenho fatorial 2×2 ,
- aspirina para a prevenção primária da doença cardiovascular
- beta-caroteno para a prevenção primária do câncer.

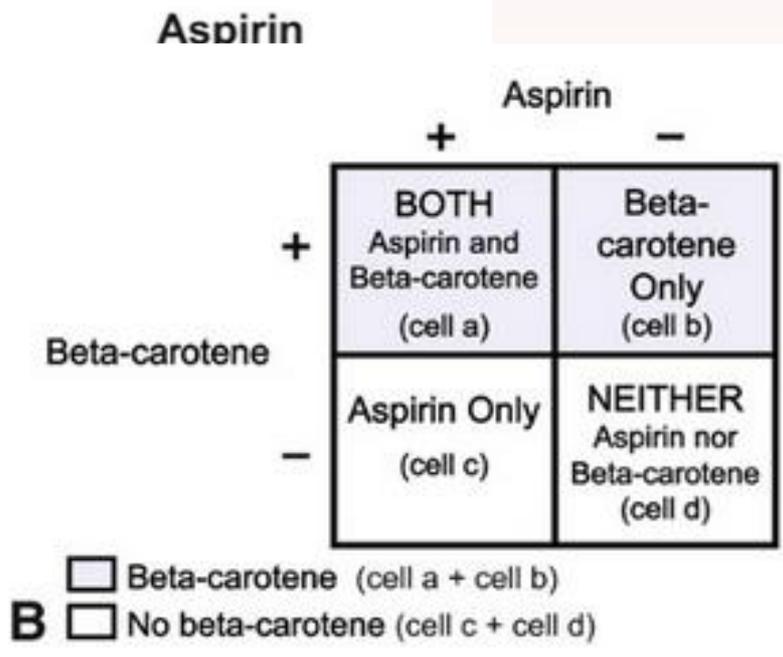
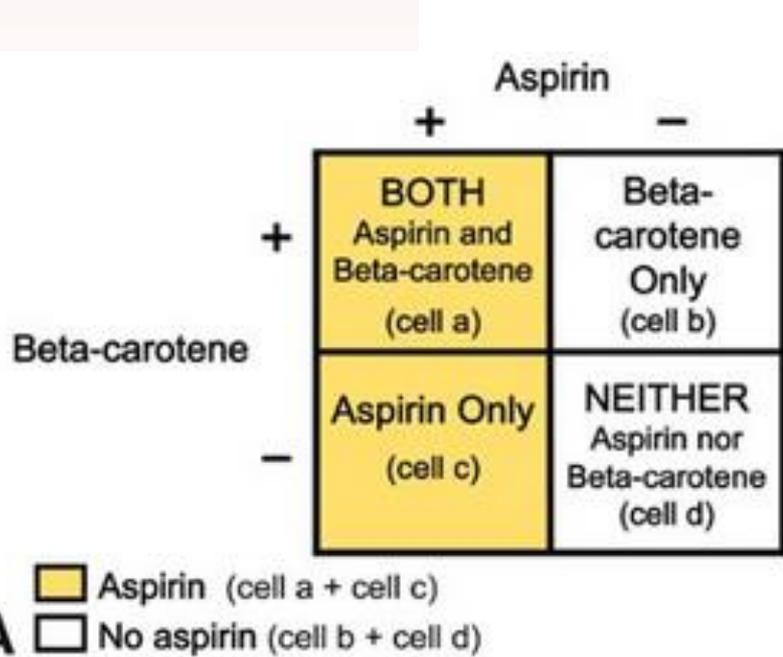
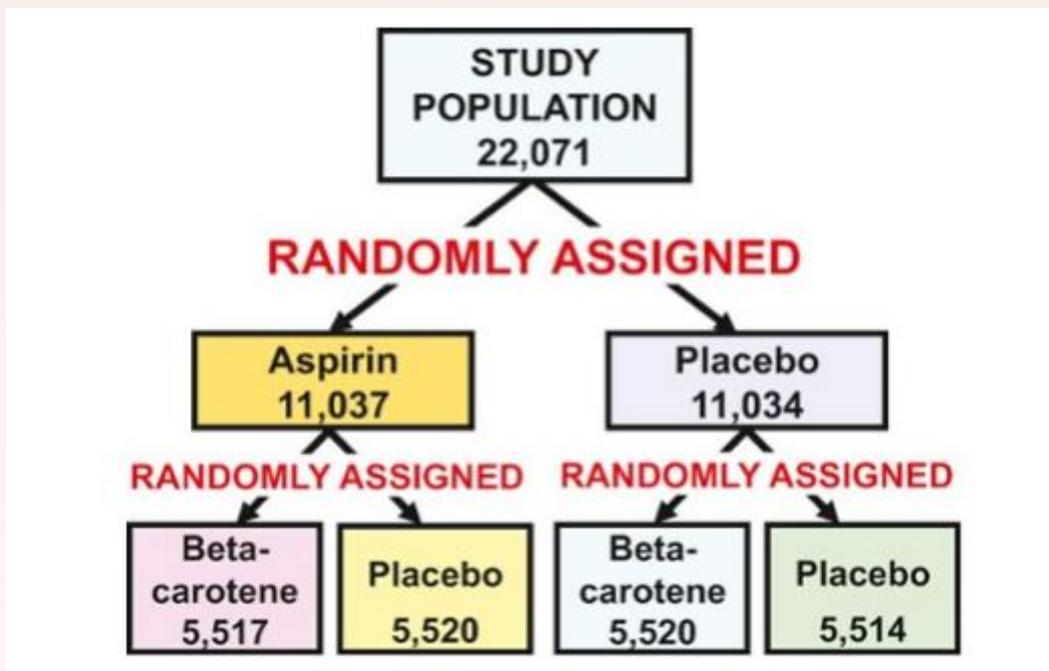
Quatro situações possíveis:

- a) aspirina e beta-caroteno ,
- b) nem aspirina, nem beta-caroteno,
- c) aspirina (beta-caroteno – placebo)
- d) beta-caroteno (aspirina-placebo)

Aspirina: redução estatisticamente significativa de 44% no risco de primeiro infarto do miocárdio foi observada no grupo que tomou a aspirina.

Após 12 anos de suplementação de beta-caroteno, nenhum benefício ou dano foi observado em termos de incidência de câncer ou doença cardíaca ou morte por todas as causas.

Os relatórios subsequentes relataram maior risco de câncer com o beta-caroteno em fumantes.

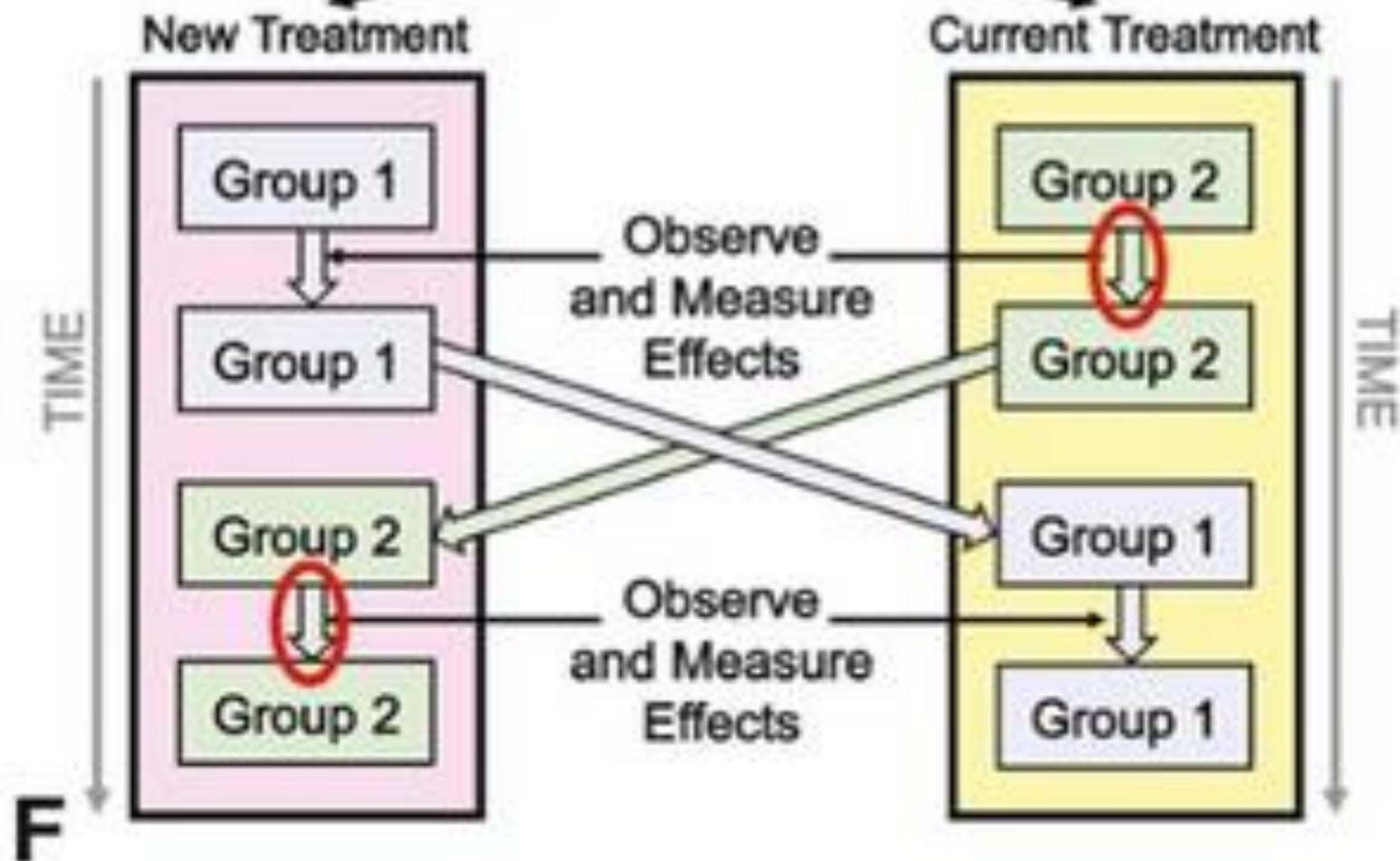


Ensaio cross-over

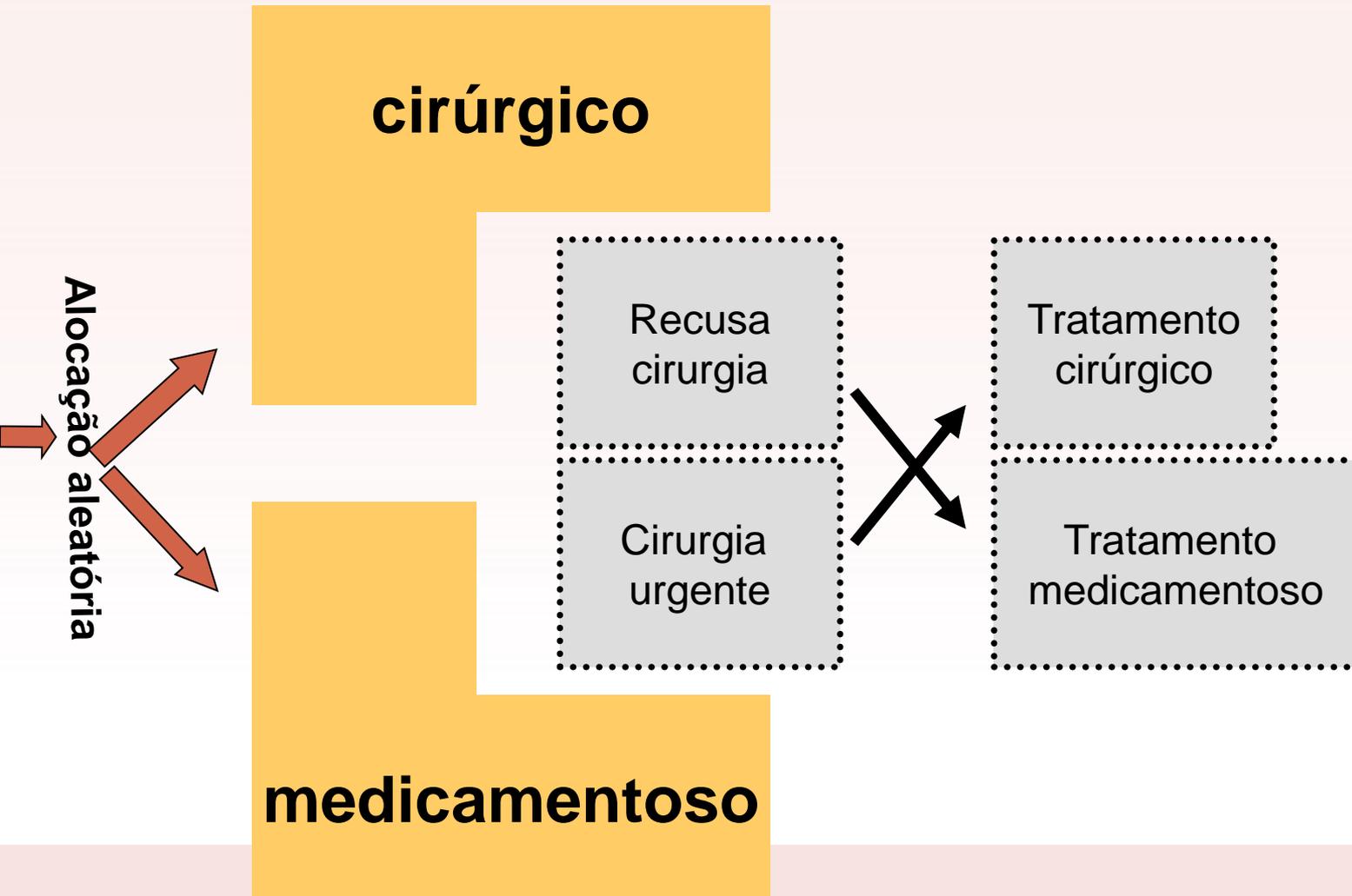
- Grupo intervenção e controle alternam-se durante períodos de tempo definidos
- Cada participante funciona como seu próprio controle
- Planejado ou não planejado
- **Pressuposto:** intervenção recebida em um momento anterior no tempo não possui efeito em um segundo momento, quando o indivíduo passa a ser considerado controle

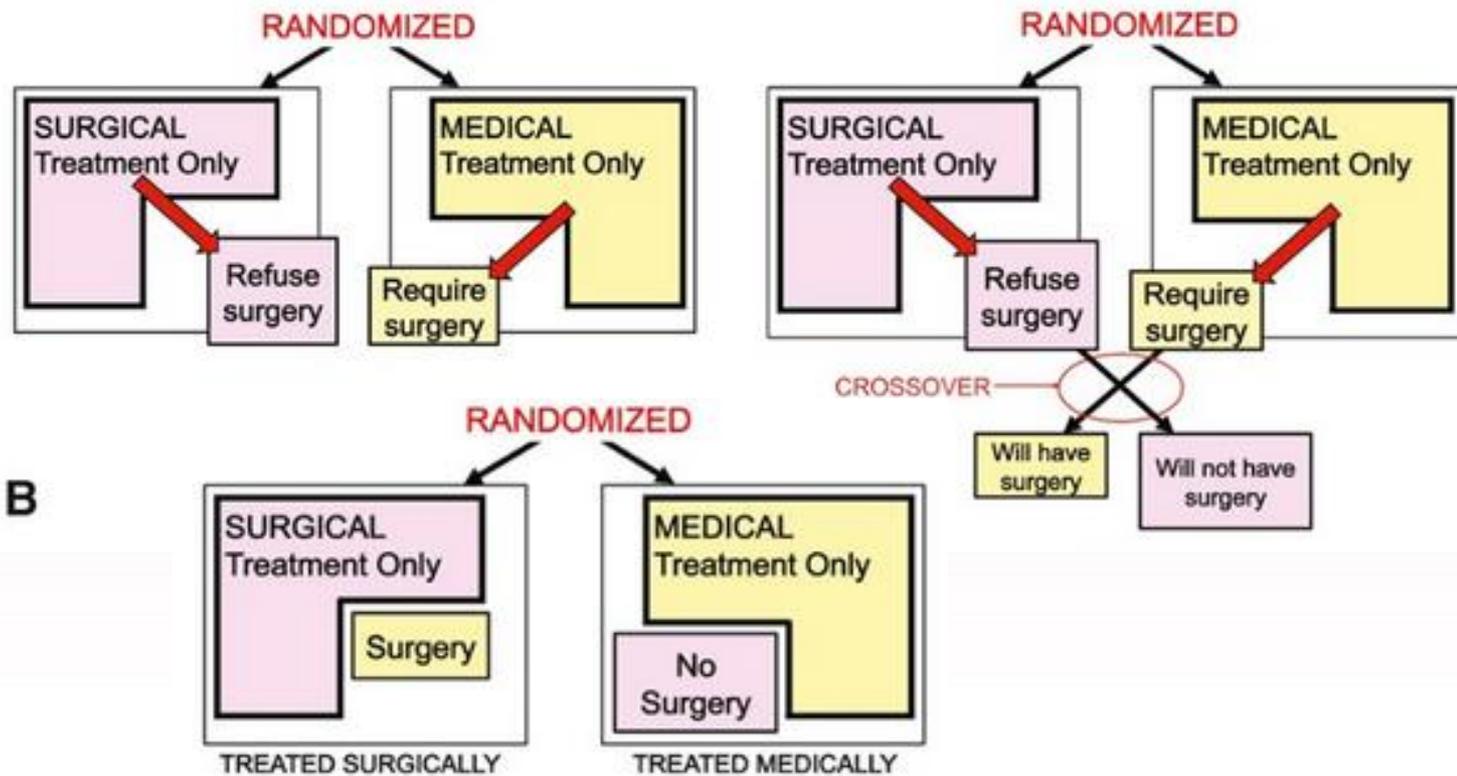
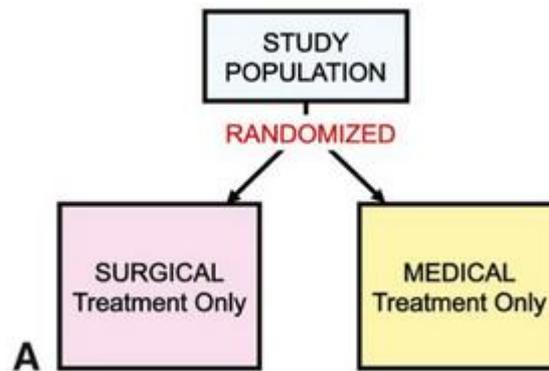
- Carryover / efeito residual → Período de washout
- Ordem das terapias pode elicitar respostas psicológicas (Entusiasmo)

RANDOMIZATION



Ensaio cross over (não planejado)





Análise quando há “cross-over” não planejado

Intenção de tratar: analisar mantendo os indivíduos que trocaram de grupo original de tratamento

Tratados: reclassificação dos indivíduos que trocaram de grupo dentro do grupo dos tratados

Realizar ambos

Intenção de tratar

- Princípio de considerar para a análise os indivíduos da forma em que foram originalmente alocados pela randomização, independente de terem realmente recebido a intervenção ou não.
- Alguns indivíduos inicialmente alocados para receber a intervenção não recebem a intervenção (recusas posteriores, mudanças de decisão de sua adesão, faltas no dia da intervenção, interesse em mudar de grupo)

Não Adesão dos Pacientes ao Esquema Proposto da Pesquisa

Crossover não planejado

Não adesão ao regime de seleção

Perdas de seguimento (evasão)

Descontinuidade (%) durante doze meses de acompanhamento de características de determinados indivíduos

Característica	% descontinuidade do tratamento (12 meses)
Número de sintomas de depressão	
0	9 %
1	11%
2	13%
3	14%
>=4	16%
Saúde (auto avaliação)	
Excelente	8%
Muito boa	10%
Boa	13%
Ruim	21%
Educação	
>=Escola secundária	11%
< Escola secundária	14%

Planejamento e condução

- Boa questão de estudo
- Evidências de adequado balanço entre riscos e benefícios
- Receptividade no contexto onde o estudo será desenvolvido
- Desenho apropriado
- Recursos financeiros, tecnológicos e humanos



SUCESSO

Planejamento e condução

- **Protocolo:**
 - Etapas padronizadas e bem definidas
 - Identificação da pop de estudo → Critérios de elegibilidade
 - Avaliação de possíveis reações adversas
 - Aspectos éticos referentes ao grupo controle
 - População escolhida → características de interesse para o estudo
 - Recrutamento dos participantes
 - Estudos multicêntricos

Planejamento e condução

➤ **Definição da intervenção:**

- Especificações
- Vacina: tipo, dose, via de administração
- Exercício físico: tipo, frequência intensidade

➤ **Seleção do desfecho / variável resposta:**

- fácil diagnóstico/identificação
- pouco sujeito a erros de mensuração
- Primário & Secundários

➤ **Magnitude de efeito:**

- Meta → tamanho da amostra

Tamanho da amostra

- Delineamento amostral → poder suficiente para detectar o desfecho e identificar as diferenças entre os grupos.
- **Parâmetros:**
 - Frequência estimada do desfecho no grupo controle
 - Efeito estimado da intervenção
 - Definição do nível do erro tipo 1 (α)
 - Definição do poder estatístico ($1-\beta$)

Condução do estudo

➤ **Monitoramento dos dados:**

- Comitê independente
- Análises intermediárias periódicas
- Quebra de cegamento (ev. adversos/eficácia)

➤ **Acompanhamento de eventos adversos:**

➤ **Aspectos éticos:**

- Apreciados por Comitês de Ética em Pesquisa
- CONEP
- TCLE
- Resolução 466 (12/12/12)

Análise interina

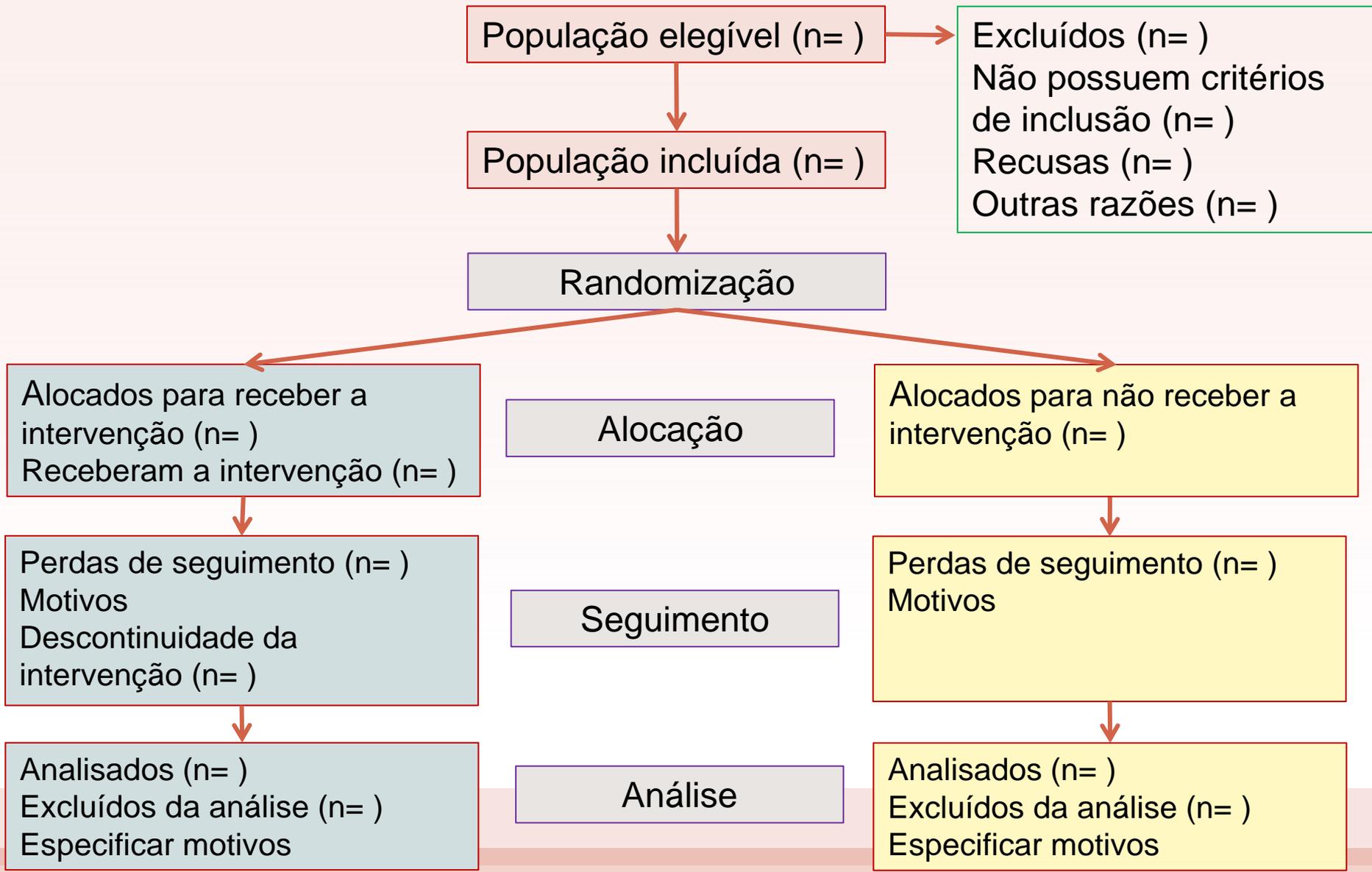
- Ou acompanhamento permanente
- Comitê de monitoramento de dados
- Elaboração de relatórios de progresso do estudo
- Eficácia
- Efeitos adversos da intervenção



- Critérios para a interrupção do estudo
- Aspectos éticos referentes à continuidade ou não do seguimento
- Disponibilização da intervenção para o grupo controle

Apresentação dos dados

Inicialmente: Fluxograma contendo informações sobre a população de estudo



Análise estatística

- Tabela 1: comparação detalhada das características na linha de base dos dois ou mais grupos definidos na investigação → grupos similares
- Comparação da ocorrência do evento entre os grupos intervenção e controle: período de inclusão e seguimento, perdas, características comparáveis.
- Tábua de vida e análise de sobrevida
- Análises múltiplas

Modos de expressar resultados

Efeito Absoluto: redução absoluta do risco (RAR)

Efeito Relativo: redução do risco relativo (RRR)
ou Eficácia ou Fração de Prev.

Número necessário a tratar (NNT)

Modos de expressar resultados

Redução do Risco Absoluto (RRA)

A diferença aritmética absoluta nas taxas de eventos entre grupos tratados e não tratados é igual a:

Incidência em não expostos – Incidência em expostos

≠ Risco atribuível

Modos de expressar resultados

Redução do Risco Relativo (RRR)

Fração de prevenção / Eficácia

A redução proporcional em taxas de eventos entre grupos tratados e não tratados:

$$\frac{\text{Inc em não expostos} - \text{Inc em expostos}}{\text{Inc em não expostos}}$$

$$\text{Eficácia} = 1 - \text{RR}$$

Modos de expressar resultados

Número necessário a tratar (NNT)

Número de pacientes que deveriam ser tratados para prevenir um desfecho (morte)

$$\frac{1}{\text{Redução Absoluta do Risco}}$$

Ensaio sobre marcapasso Fisiológico vs Ventricular

	Fisiológico	Ventricular
Taxa anual de fibrilação atrial	5,3%	6,6%

$$\text{RRA} = 6,6 - 5,3 = 1,3\%$$

$$\text{RRR / Eficácia} = (6,6 - 5,3) / 6,6 = 19,7\%$$

$$\text{NNT} = 1 / 0,013 = 77$$

Considerações finais

- Iniciativas visando padronização e transparência
 - Cochrane Colaboration (www.cochrane.org)
 - Resultados de trials em andamento
 - Metanálises e revisões sistemáticas sobre eficácia de novas drogas ou intervenções em saúde
 - Campbell Colaboration
 - Evidências científicas sobre o efeito de políticas, programas e práticas em educação, crime e bem-estar social
 - CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)
 - apresentação dos resultados
 - Plataformas internacionais de registros de ensaios clínicos
 - MS-Brasil → <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>

USUÁRIO

SENHA

Esqueceu a senha?
Registrar-se

ENTRAR

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more [about clinical studies](#) and [about this site](#), including relevant [history](#), [policies](#), and [laws](#).

Find Studies ▾

About Clinical Studies ▾

Submit Studies ▾

Resources ▾

About This Site ▾

ClinicalTrials.gov currently lists **168,182 studies** with locations in all 50 states and in **187 countries**.

Text Size ▾

Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search

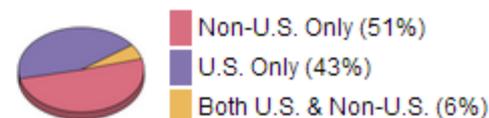
[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)

[See Studies on a Map](#)

Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

Locations of Recruiting Studies



Total N = 32,890 studies
Data as of June 02, 2014

- [See more trends, charts, and maps](#)

For Patients & Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more...](#)

For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more...](#)

For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register study records](#)
- [FDAAA 801 Requirements](#)
- [Learn more...](#)

Learn More

- [ClinicalTrials.gov Online Training](#)
- [Glossary of common site terms](#)

[For the Press](#)

[Using our RSS Feeds](#)

Ensaio clínico randomizado (ECR)

Vantagens:

- alto nível de evidência científica,
- grupos intervenção e controle comparáveis para fatores de confusão conhecidos e desconhecidos,
- a padronização de procedimentos e tratamentos definidos *a priori*,
- a temporalidade estabelecida (causa precede efeito),
- a possibilidade de randomização e mascaramento dos sujeitos e investigadores,
- os resultados medidos por incidência e os vários desfechos clínicos podem ser estudados simultaneamente (Pereira, 2008).

Ensaio clínico randomizado (ECR)

Limitações:

- ÉTICA
- exigência de sujeitos de pesquisa cooperativos e aderentes ao tratamento;
- o grupo investigado pode ser altamente selecionado, ou seja, não representativo da população alvo;
- não é possível a verificação de eventos adversos raros ou que aparecem apenas após longo período de latência;
- requerem estrutura administrativa e técnica preparada
- não pode ser usado em alguns casos, como na exposição intencional de substâncias nocivas, por exemplo, toxinas e bactérias.
- custo elevado

ENSAIO CLÍNICO-FASE III-IV

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1999, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 341

SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 10



THE EFFECT OF SPIRONOLACTONE ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

BERTRAM PITT, M.D., FAIEZ ZANNAD, M.D., WILLEM J. REMME, M.D., ROBERT CODY, M.D., ALAIN CASTAIGNE, M.D.,
ALFONSO PEREZ, M.D., JOLIE PALENSKY, M.S., AND JANET WITTES, PH.D.,
FOR THE RANDOMIZED ALDACTONE EVALUATION STUDY INVESTIGATORS*

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
Age — yr	65±12	65±12
White race — %	86	87
Sex — no. (%)		
Male	614 (73)	603 (73)
Female	227 (27)	219 (27)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122±20	123±21
Diastolic	75±11	75±12
Heart rate — beats/min	81±15	81±14
New York Heart Association class — no. (%)		
II	3 (0.4)	4 (0.5)
III	581 (69)	592 (72)
IV	257 (31)	226 (27)
Left ventricular ejection fraction — %†	25.2±6.8	25.6±6.7
Cause of heart failure — no. (%)‡		
Ischemic	453 (54)	454 (55)
Nonischemic	386 (46)	368 (45)
Medications — %		
Loop diuretics	100	100
ACE inhibitors	94	95
Digitalis	72	75
Aspirin	37	36
Potassium supplements	27	29
Beta-blockers	10	11
Mean dose of ACE inhibitors — mg/day		
Captopril	62.1	63.4
Enalapril	16.5	13.5
Lisinopril	13.1	15.5

*Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

†The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

TABLE 2. RELATIVE RISKS OF DEATH AND HOSPITALIZATION.

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
	no. of patients			
Cause of death				
Cardiac causes	314	226	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Progression of heart failure†	189	127	0.64 (0.51–0.80)	<0.001
Sudden death‡	110	82	0.71 (0.54–0.95)	0.02
Myocardial infarction	15	17		
Other cardiovascular causes	13	12		
Stroke	11	8		
Noncardiovascular causes	41	29		
Unknown	7	9		
Total	386	284	0.70 (0.60–0.82)	<0.001
	no. of patients/no. of events			
Reason for hospitalization				
Cardiac causes§	336/753	260/515	0.70 (0.59–0.82)	<0.001
Worsening heart failure	300/663	215/413	0.65 (0.54–0.77)	<0.001
Angina	35/44	43/66		
Ventricular arrhythmias	24/31	23/25		
Myocardial infarction	14/15	10/11		
Other cardiovascular causes	112/163	117/169		
Stroke	20/24	14/15		
Noncardiovascular causes	232/377	223/361		

*CI denotes confidence interval.

†This category includes death due to worsening heart failure (defined as increasing symptoms or signs requiring an increase in treatment).

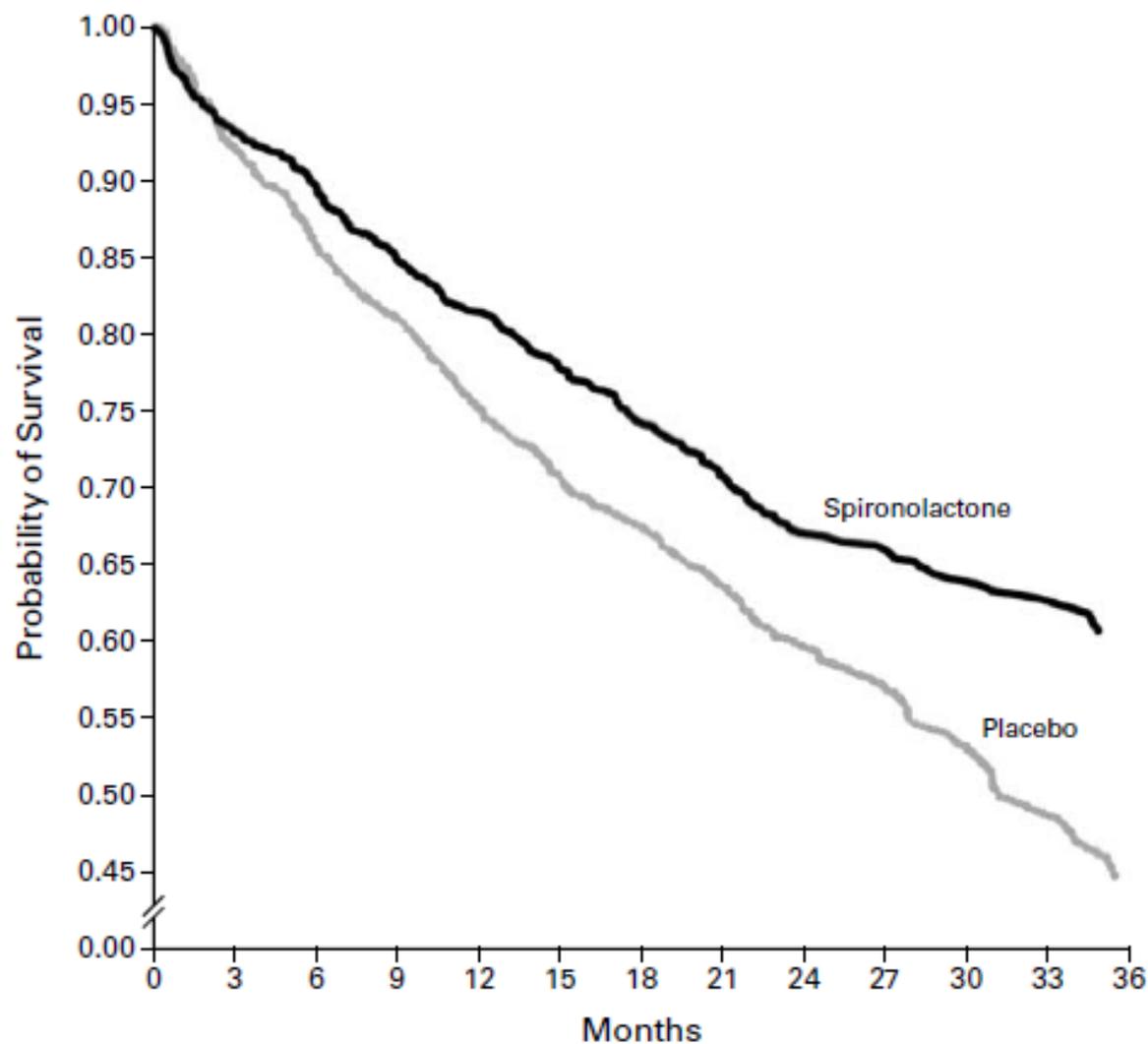
‡This category includes witnessed death from cardiac causes heralded by abrupt loss of consciousness within one hour after the onset of symptoms in a patient in whom death was unexpected.

§Some patients were hospitalized for more than one cardiac cause.

TABLE 3. RELATIVE RISKS OF THE COMBINED END POINTS OF DEATH OR HOSPITALIZATION IN THE SPIRONOLACTONE GROUP.*

END POINT	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
Death from cardiac causes or hospitalization for cardiac causes	0.68 (0.59–0.78)	<0.001
Death from any cause or hospitalization for any reason	0.77 (0.68–0.86)	<0.001
Death from any cause or hospitalization for cardiac causes	0.68 (0.60–0.77)	<0.001

*Each analysis represents the time to the first occurrence of an event. For patients with both events, the analysis includes only the first event. CI denotes confidence interval.



NO. AT RISK

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.

The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group ($P < 0.001$).

Referências

- ✓ Almeida Filho & Barreto ML. Epidemiologia & Saúde. Fundamentos, Métodos, Aplicações. Rio de Janeiro. Gen/Guanabara Koogan. 2012.
- ✓ Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.

Estudos qualitativos

- Pode partir de questões amplas que vão se aclarando no decorrer da investigação, o estudo qualitativo pode, no entanto, ser conduzido através de diferentes caminhos
- Tentar investigar o “como” e o “porquê” de uma determinada questão de pesquisa
- Pequeno número de indivíduos até atingir a saturação das respostas relacionadas aos estudos
- Metodologia mistas : qualitativo (entrevistas , grupos focais , PPI) , misto (quanti-quali)

RESEARCH ARTICLE

Identifying and understanding the care pathway of patients with atrial fibrillation in Brazil and the impact of the COVID-19 pandemic: A mixed-methods study

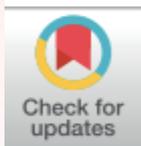
Alessandra C. Goulart^{1‡*}, Ana C. Varella^{1‡}, Tiffany E. Gooden², Gregory Y. H. Lip^{2,3,4}, Kate Jolly², G. Neil Thomas², Paulo A. Lotufo^{1,5}, Sheila Greenfield², Rodrigo D. Olmos^{1,5}, Isabela M. Bensenor^{1,5‡}, Semira Manaseki-Holland^{2‡*}, on behalf of the NIHR Global Health Research Group on Atrial Fibrillation Management[¶]

1 Center for Clinical and Epidemiologic Research and Division of Internal Medicine, University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, **3** Liverpool Centre for Cardiovascular Science at University of Liverpool, Liverpool John Moores University and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, **4** Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark, **5** Medical School, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

‡ ACG and ACV are joint first authors on this work. IMB and SM-H are joint senior authors on this work.

¶ Members of the NIHR Global Health Group on Atrial Fibrillation Management are listed in the Acknowledgments.

* s.manasekiholland@bham.ac.uk (SM-H); agoulart@bu.usp.br (ACG)



OPEN ACCESS

[Citation: Goulart AC, Varella AC, Gooden TE, Lip GH, Jolly K, Thomas GN, Lotufo PA, Greenfield S, Olmos RD, Bensenor IM, Manaseki-Holland SM, et al. \(2022\) Identifying and understanding the care pathway of patients with atrial fibrillation in Brazil and the impact of the COVID-19 pandemic: A mixed-methods study. PLoS ONE 17\(12\): e0248000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248000>](#)

[Re-use: This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author\(s\) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.](#)

[All rights reserved. No reuse allowed without permission.](#)

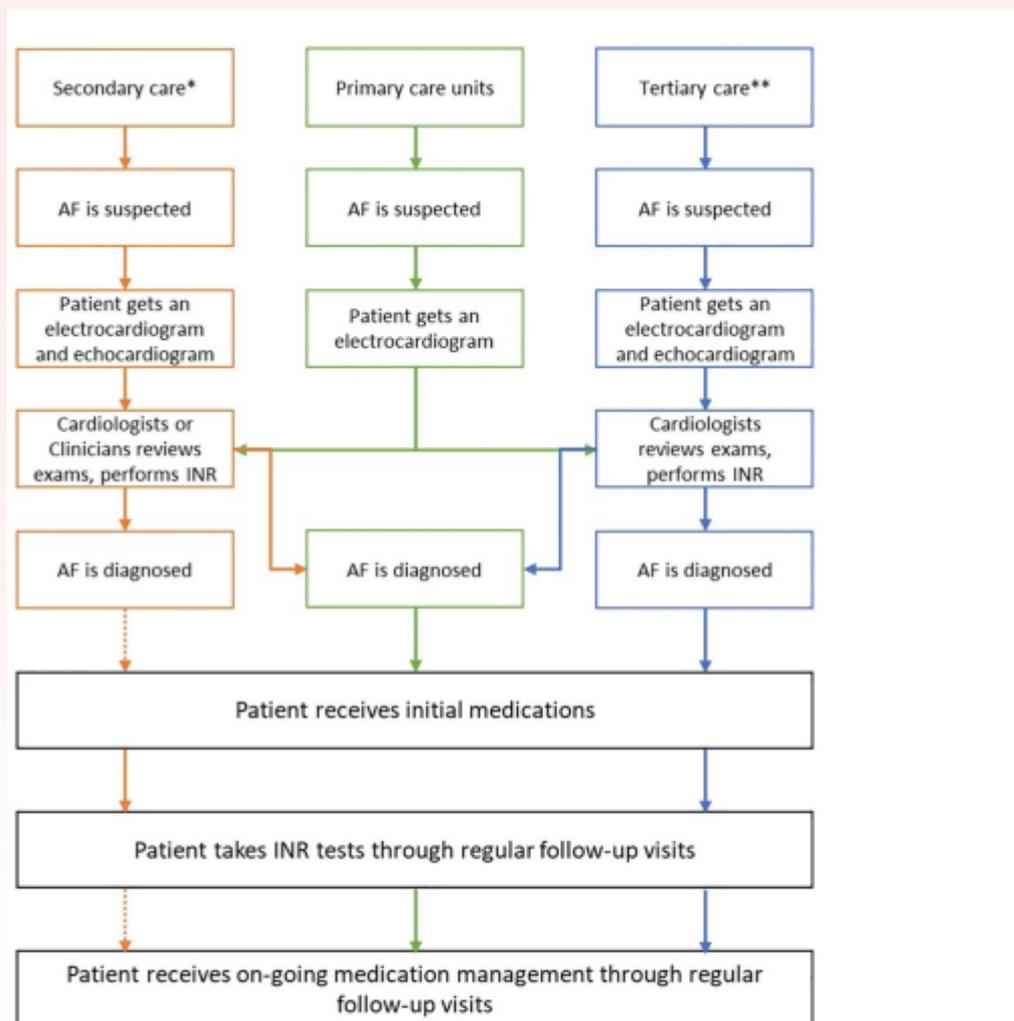


Fig 1. Possible pathways of care for atrial fibrillation (AF) in Brazil. * In Butantan, secondary care includes the specialised cardiology unit (Peri-Peri) and the outpatient clinic at the Hospital Universitario from the Universidade de Sao Paulo. ** There are no tertiary hospitals in Butantan. Solid line refers to a pathway that is always or nearly always available in Butantan; dotted line refers to a pathway that is not always or rarely available.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292463.g001>

Table 1. Baseline characteristics of participants according to the time of data collection and in total; figures are presented as N (%) unless otherwise stated.

	Pre-COVID-19 (n = 203)	During-COVID-19 (n = 64)	Total sample (N = 267)
Age			
Mean (SD)	69.2 (11.5)	68.2 (10.4)	68.9 (11.3)
< 40	2 (1.0)	0 (0)	2 (0.7)
40 to 49	10 (4.9)	4 (6.3)	14 (5.2)
50 to 59	30 (14.8)	9 (14.1)	39 (14.6)
60 to 69	45 (22.2)	22 (34.4)	67 (25.1)
70 to 79	78 (38.4)	19 (29.7)	97 (36.3)
80 +	38 (18.7)	10 (15.6)	48 (18.0)
Gender			
Female	97 (47.8)	34 (53.1)	131 (49.1)
Male	106 (52.2)	30 (46.9)	136 (50.9)
Marital status			
Single	18 (8.9)	8 (12.5)	26 (9.7)
Married	107 (52.7)	33 (51.6)	140 (52.4)
Living with partner	14 (6.9)	6 (9.4)	20 (7.5)
Divorced	18 (8.9)	6 (9.4)	24 (9.0)
Widowed	42 (20.7)	9 (14.1)	51 (19.1)
Missing / unknown	4 (2.0)	2 (3.1)	6 (2.2)
Ethnicity			
White	104 (51.2)	30 (46.9)	134 (50.2)
Black	24 (11.8)	7 (10.9)	31 (11.6)
Mixed race	58 (28.6)	18 (28.1)	76 (28.5)
Other	4 (2.0)	2 (3.1)	6 (2.2)
Missing / unknown	13 (6.4)	7 (10.9)	20 (7.5)
Education			
Did not complete primary school	68 (33.5)	18 (28.1)	86 (32.2)
Completed primary school	74 (36.5)	17 (26.6)	91 (34.1)
Completed secondary education	34 (16.7)	19 (29.7)	53 (19.9)
Holds undergraduate degree	19 (9.4)	6 (9.4)	25 (9.4)
Holds postgraduate degree	1 (0.5)	2 (3.1)	3 (1.1)
Missing / unknown	7 (3.4)	2 (3.1)	9 (3.4)

Table 2. Impacts from the COVID-19 pandemic on AF follow-up care, as mentioned by participants.

Healthcare visits	AF medications	INR tests
<ul style="list-style-type: none">• Fewer overall visits• Different healthcare facility than usual• More virtual appointments	<ul style="list-style-type: none">• Not able to get prescriptions• Prescriptions delayed• Medication not available from pharmacy• Different pick-up location• Medications were delivered	<ul style="list-style-type: none">• Longer intervals between tests• Tests were stopped• Location of test changed• Test results now online• No access to tests

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292463.t002>

Drivers for the identified AF care pathway

From the qualitative data, we report the drivers for when and where AF patients received an AF diagnosis and follow-up care. Nine sub-themes in total were identified that describe the two main themes of 'AF diagnosis' and 'AF follow-up care', all of which were generated within the first two FGDs (i.e. saturation was met). The following four sub-themes describe the driving factors for place of 'AF diagnosis', our first theme (Fig 3):

1. **Routine health check-ups:** A few participants mentioned that AF was picked up through routine check-up examinations:

"It's an annual exam. Every year I visit the clinic to take an exam. Then I did an electrocardiogram and it recorded the arrhythmia. I was about 60 years old, more or less."

(FGD 1, P3)

2. **Emergency healthcare visits:** Many participants said AF was not identified until they had a healthcare emergency such as a myocardial infarction or thrombosis:

"...until I had a heart attack, I didn't know what I had in my heart... no doctor told me. Then after I had it... the doctor told me 'what you have is very serious'... He said [to my family] 'she has severe heart failure and has arrhythmia'."

(FGD 1, P1)

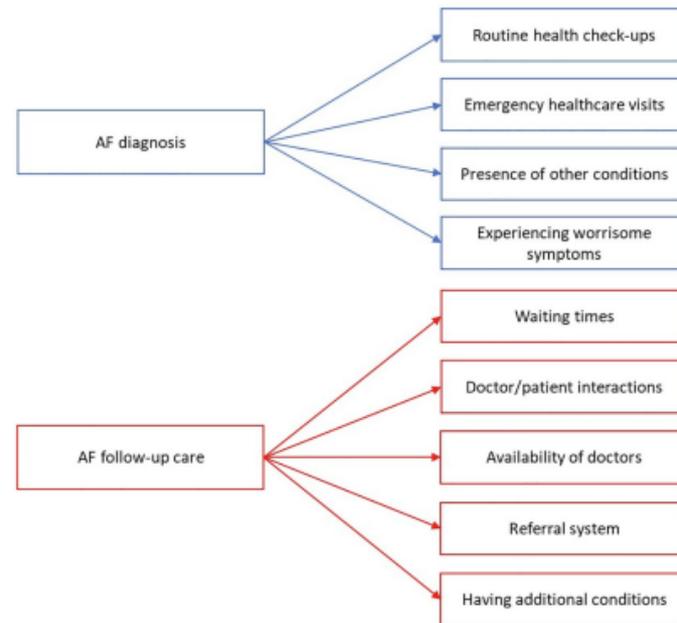


Fig 3. Coding tree from qualitative analysis.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Health care professionals' perceptions about atrial fibrillation care in the Brazilian public primary care system: a mixed-methods study

Elisabete Paschoal¹, Tiffany E. Gooden², Rodrigo D. Olmos^{1,3}, Paulo A. Lotufo^{1,3}, Isabela M. Benseñor^{1,3}, Semira Manaseki-Holland², Gregory Y. H. Lip^{2,4,5}, G. Neil Thomas², Kate Jolly², Emma Lancashire², Deirdre A. Lane^{2,4*}, Sheila Greenfield², Alessandra C. Goulart^{1*} and on behalf of NIHR Global Health Research Group on Atrial Fibrillation Management

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) negatively impacts health systems worldwide. We aimed to capture perceptions of and barriers and facilitators for AF care in Brazilian primary care units (PCUs) from the perspective of healthcare professionals (HCPs).

Methods: This mixed-methods, cross-sectional study utilised an exploratory sequential design, beginning with the quantitative data collection (up to 18 closed questions) immediately followed by a semi-structured interview. HCPs were recruited from 11 PCUs in the Sao Paulo region and included managers, physicians, pharmacists, nurses and community health agents. Descriptive statistics were used to present findings from the quantitative questionnaire and inductive analysis was used to identify themes from the qualitative data.

Results: One hundred seven HCPs were interviewed between September 2019 and May 2020. Three main themes were identified that encapsulated barriers and facilitators to AF care: access to care (appointments, equipment/tests and medication), HCP and patient roles (HCP/patient relationship and patient adherence) and the role of the organisation/system (infrastructure, training and protocols/guidelines). Findings from the qualitative analysis reinforced the quantitative findings, including a lack of AF-specific training for HCPs, protocols/guidelines on AF management, INR tests in the PCUs, patient knowledge of AF management and novel oral anticoagulants (NOACs) as key barriers to optimal AF care.

Conclusions: Development and implementation of AF-specific training for PCU HCPs are needed in Brazil, along with evidence-based protocols and guidelines, educational programmes for patients, better access to INR tests for patients taking warfarin and availability of NOACs.

15 available PCUs in the Butantan area:

- 6 family health strategy PCUs
- 5 traditional PCUs
- 4 mixed model PCUs



11 PCUs included in our study:

- 6 family health strategy PCUs
- 2 traditional PCUs
- 3 mixed model PCUs

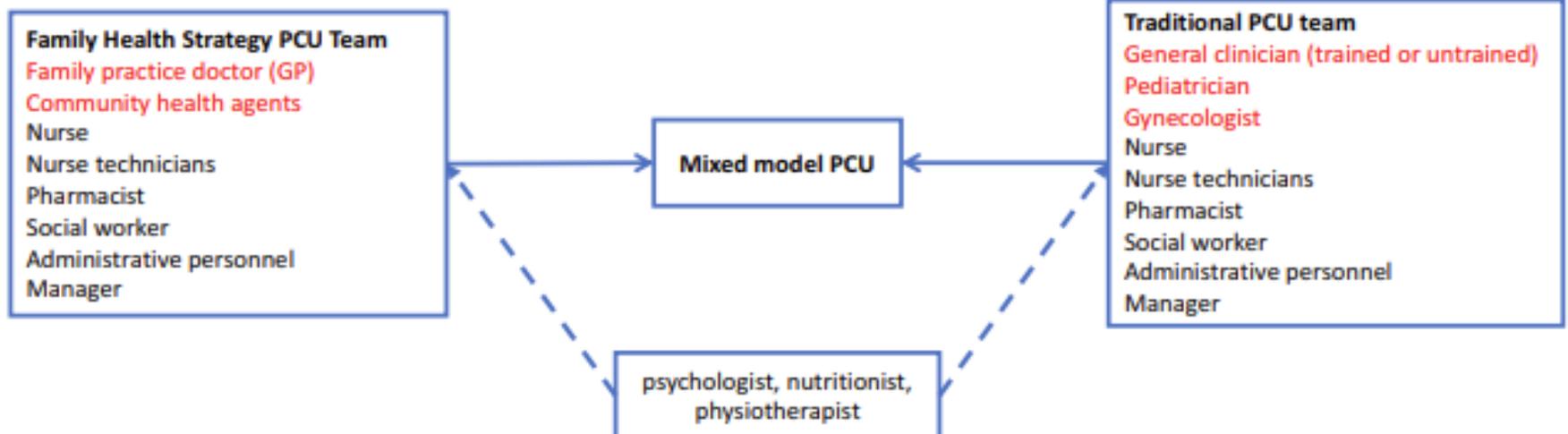


Fig. 1 Structure of primary care units in the Butantan area of Sao Paulo, Brazil. Dotted arrows represent healthcare professionals that are sometimes available. Healthcare professionals in red represent the difference between the models

Results of open questions

HCPs' impression of the profile of AF patients that attend PCUs

HCPs had distinct views about the sociodemographic characteristics and lifestyle habits of their AF patients (Additional file 5). They described their patients as being elderly, male, having unhealthy lifestyle habits such as sedentarism, smoking, a regular diet with high consumption of fat and carbohydrates and having multi-morbidities.

"They are old men with comorbidities who already had a heart attack." General clinician (traditional PCU)

"They are smokers, sedentary." Nurse (traditional PCU)

HCPs' perspective of barriers and facilitators for AF care in PCUs

Regarding barriers and facilitators for the care and management of AF patients, three main themes arose: access to care, HCP and patient roles and the role of the organisation/healthcare system. Three sub-themes emerged for access to care: access to appointments, equipment/tests, and medication. Facilitators included availability of consultations/appointments with the doctors, electrocardiograms, and warfarin at PCUs:

"As soon as the doctor diagnoses the presence of AF, he asks for the electrocardiogram and the patient does it right away here in the unit." Manager (FHS PCU)

"The necessary medications are available. Warfarin is never lacking." Pharmacist (mixed model PCU)

HCPs' description of the AF pathway of care

For diagnosing AF, HCPs stated that AF was identified through routine consultation or if the patient arrived feeling unwell. HCPs also claimed that patients are already diagnosed with AF before arriving for care or it was picked up on during home visits.

"Some patients arrive feeling sick, so they see the doctor, we do the electro[cardiogram] and they are referred to the cardiologist." Nurse (FHS PCU)

"Patients are identified at home during the monthly visits." Nurse (FHS PCU)

HCPs stated that patients return for follow-up care between 1 to 2 weeks before stabilisation and 1 to 6 months after stabilisation. It was clear from HCPs' statements that the monitoring of AF is largely dependent on communication and referrals between PCUs and the hospitals. HCPs declared that they conduct electrocardiograms and provide advice on and adjustments to medication whereas cardiologists in the hospital perform INR tests, review the electrocardiogram results, and sometimes advise the doctors at PCUs on treatment.

"The doctor performs the electrocardiogram, forwards the patient to the cardiologist and then they start the anticoagulant together." Nurse technician (traditional PCU)

"The patients who are diagnosed in the unit, we ask for an electrocardiogram, forward it to the cardiologist." Family physician (FHS PCU)