

Introdução à epidemiologia clínica: Medicina Baseada em Evidências

Principais desenhos de estudo utilizados em pesquisa biomédica

		Desenho	Finalidade
Experimental	Em animais	Experimento em animais	Comparar terapêuticas
	Em humanos	Ensaio clínico	
Observacional	Analítico	Coorte	Identificar etiologia, fatores de risco e prognóstico
		Caso-controle	
		Revisão sistemática seguida de metaanálise	Combinar resultados de estudos já realizados
	Não analítico	Transversal	Medir prevalência, gerar hipóteses
		Série de Casos	Doenças raras
		Relato de caso	Doenças novas

Toda pesquisa deve basear-se em uma **pergunta** ou proposição, definida antes do início da coleta de dados. Para cada tipo de pergunta, existe um **desenho de estudo** ideal.

Estudos experimentais

- Experimentos em animais
- Ensaio Clínico (clinical trial)

O estudo experimental é a melhor forma de avaliar terapêuticas.

Definição: Presença de dois ou mais grupos, que diferem em relação a uma **intervenção**, controlada pelo pesquisador, podendo ser:

- Exposição a um fator de risco
- Dieta específica
- Orientação
- Tratamento medicamentoso
- Cirurgia

Elementos Fundamentais:

1) Grupo Controle: obrigatório.

- Tratamento padrão, quando existir.
- Placebo, quando se tratar de doença para a qual não existe tratamento comprovadamente eficaz.

Importância do grupo controle:

- Efeito placebo: melhora dos sintomas pela utilização de tratamento inócuo.
- Efeito cabaia: os pacientes que participam de ensaios clínicos apresentam melhor evolução.
- Se não existir grupo controle, não se trata na realidade de ensaio clínico, mas sim de uma série de casos.

2) Aleatorização ("randomização"): obrigatória.

- Cada paciente que entra no estudo tem a mesma chance de ser alocado para qualquer um dos grupos de estudo.
- É impossível prever para qual grupo irá o próximo paciente.

Importância da aleatorização:

- Garante, desde que a amostra seja suficientemente grande, igual distribuição entre os grupos de variáveis conhecidas e desconhecidas.
- Quando a aleatorização é inadequada, o estudo experimental é considerado um "quasi-experimento", tendo menor valor.

Técnicas de aleatorização:

- Para ensaios clínicos, o ideal é utilizar a aleatorização central (quando existe uma central para a qual se telefona, recebendo a informação sobre a alocação do paciente em um dos grupos). No entanto, a forma mais simples de aleatorização consiste em utilizar envelopes opacos, onde são colocadas as identificações dos grupos de tratamento. Os envelopes são lacrados e embralhados e depois numerados em ordem sequencial. A cada novo paciente que entra no estudo é aberto o envelope de numeração subsequente.

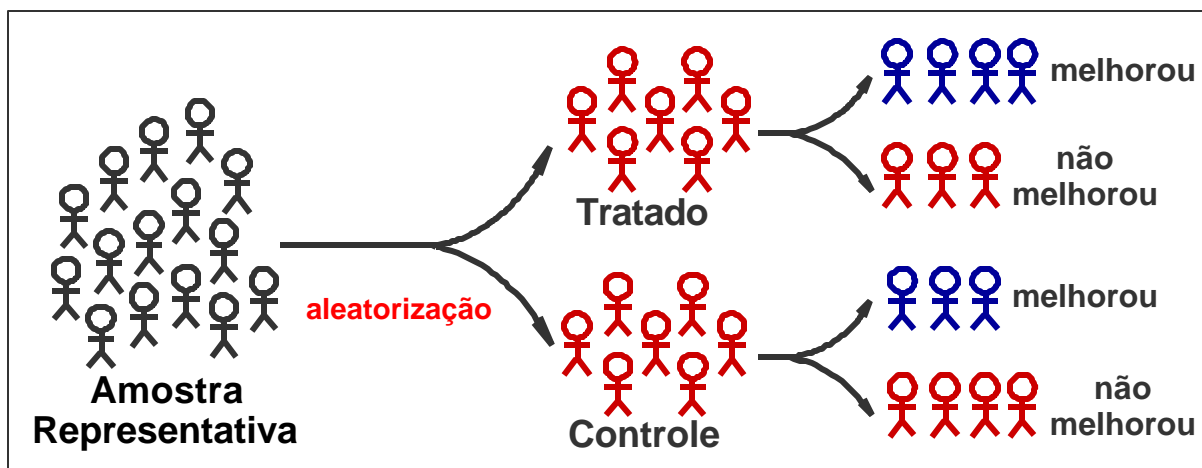
3) Mascaramento: desejável, mas não obrigatório.

- Simples: paciente.
- Duplo: paciente + médico assistente.
- Triplo: além do paciente e do médico assistente, outro observador que irá interpretar os resultados (um patologista que irá analisar as biópsias, por exemplo, ou um radiologista que irá classificar radiografias).
- Nem sempre é possível realizar o mascaramento (exemplo: tratamento clínico X tratamento cirúrgico).

Importância do mascaramento:

- Critérios subjetivos na avaliação dos resultados, pelo médico ou pelo próprio paciente.

Delineamento do ensaio clínico



Diferença entre significância clínica e estatística:	
Ensaio Clínico com 20 pacientes	Ensaio Clínico com 2000 pacientes
cura grupo estudo = 60%	cura grupo estudo = 61%
cura grupo controle = 40%	cura grupo controle = 60%
(resultado clinicamente significativo)	(resultado sem significância clínica)
Análise estatística: não significante	Análise estatística: significativa
($p = 0,3711$ ou 37%)	($p = 0,0004$ ou 0,04%)

O valor de p citado representa o resultado de um teste estatístico (teste do qui-quadrado), representando a **probabilidade da diferença observada ter ocorrido ao acaso**. Habitualmente, consideram-se como estatisticamente significantes valores de p menores que 5% (0,05).

Como pode-se perceber pelo exemplo acima, **a significância estatística é muito afetada pelo tamanho da amostra, não estando obrigatoriamente associada à significância clínica**.

		Desenho	Finalidade
Experimental	Em animais	Experimento em animais	Comparar terapêuticas
	Em humanos	Ensaio clínico	
Observacional	Analítico	Coorte	Identificar etiologia, fatores de risco e prognóstico
		Caso-controle	
		Revisão sistemática seguida de metaanálise	Combinar resultados de estudos já realizados
	Não analítico	Transversal	Medir prevalência, gerar hipóteses
		Série de Casos	Doenças raras
Relato de caso		Doenças novas	

Estudos não experimentais (observacionais)

1) Estudos Analíticos

- Coorte - geralmente Prospectivo
- Caso-controle – Retrospectivo

Permitem determinar **relação Causal (Causa - Efeito)**.

Identificam:

- Etiologia
- Fatores de Risco
- Fatores Prognósticos

Estudo de Coorte (Prospectivo)

Uma **coorte** é um grupo de indivíduos com alguma característica em comum, **seguido ao longo do tempo**. Nenhum indivíduo pode apresentar no início do

seguimento o evento que se quer estudar, e todos têm necessariamente que ser suscetíveis à ocorrência do evento. Permite calcular diretamente a **incidência** e medidas como o **risco relativo**.

Exemplos:

- Coorte de mulheres com câncer de mama.
- Coorte de enfermeiras de Harvard.
- Coorte dos doutorandos de 1984 da Escola Paulista de Medicina.

Delineamento de um estudo de Coorte



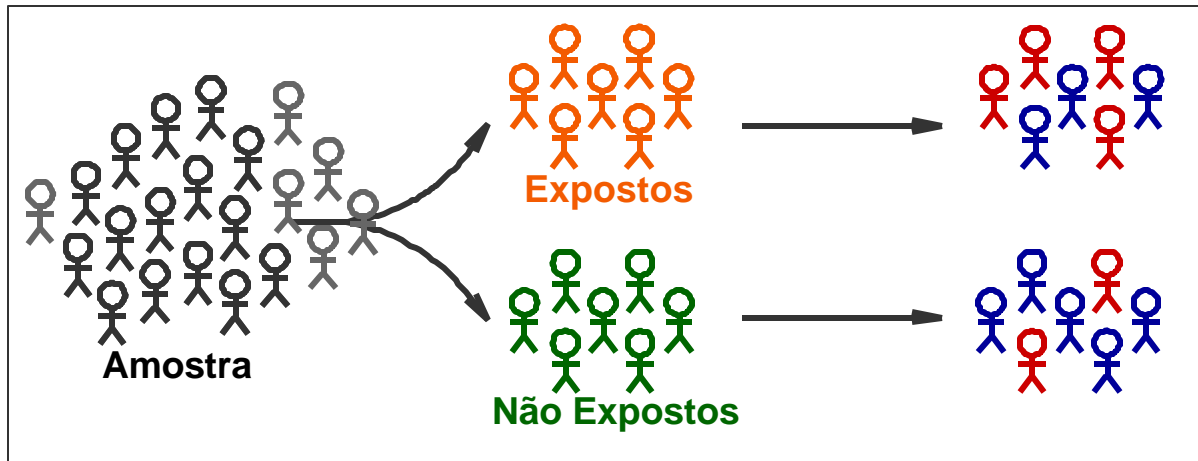
Incidência: Eventos novos que surgem em uma população em um período de tempo.

Dentro de uma Coorte, podem ser identificados subgrupos com alguma característica específica.

Exemplos:

- Coorte de mulheres com câncer de mama.
 - Sem comprometimento neoplásico de linfonodos axilares.
 - Com comprometimento neoplásico de linfonodos axilares.
- Coorte de enfermeiras de Harvard.
 - Em uso de hormonioterapia.
 - Que não usam hormonioterapia.
- Coorte dos doutorandos de 1984 da Escola Paulista de Medicina.
 - Fumantes.
 - Não-Fumantes.

Delimitação de estudo de coorte, com dois subgrupos



A principal desvantagem dos estudos de coorte é que necessitam de seguimento prolongado, sendo demorados e de alto custo.

Existe uma situação específica chamada de **Análise de Sobrevivência**, que pode ser utilizada tanto para ensaios clínicos como para estudos de coorte. Por exemplo, vamos imaginar que serão acompanhados pacientes com um determinado tipo de câncer, para avaliar quanto tempo sobrevivem após o diagnóstico, comparando dois grupos diferentes (dois tratamentos - um ensaio clínico- ou dois tipos de tumor - uma coorte). Os pacientes vão entrando no grupos à medida que recebem o diagnóstico de câncer ou o iniciam o tratamento, e saem quando morrem ou deixam de comparecer ao Hospital para acompanhamento, caracterizando a chamada **coorte dinâmica** (com entrada e saída de integrantes durante o estudo). Quando se encerrar o estudo, nem todos os pacientes terão morrido e outros terão morrido por outras causas que não o câncer. Para analisar os dados, classificam-se os indivíduos em:

- FALHAS: aqueles que morreram por câncer durante o período de seguimento.
- CENSURA: quando ocorreu morte por outra causa ou perda de seguimento.

A análise se dá através da técnica de **produto-limite** ou método de **Kaplan-Meier** (1958), onde cada indivíduo contribui com o tempo durante o qual esteve sob risco de morrer por câncer. O cálculo pode ser feito em qualquer momento do estudo, traçando-se uma curva de sobrevivência para cada grupo, e comparando-se os dois grupos através de teste de hipóteses.

		Desenho	Finalidade
Experimental	Em animais	Experimento em animais	Comparar terapêuticas
	Em humanos	Ensaio clínico	
Observacional	Analítico	Coorte	Identificar etiologia, fatores de risco e prognóstico
		Caso-controle	
		Revisão sistemática seguida de metaanálise	Combinar resultados de estudos já realizados
	Não analítico	Transversal	Medir prevalência, gerar hipóteses
		Série de Casos	Doenças raras
		Relato de caso	Doenças novas

Estudos não experimentais (observacionais)

1) Estudos Analíticos

- Coorte - geralmente Prospectivo
- Caso-controle - Retrospectivo

Permitem determinar **relação Causal (Causa - Efeito)**.

Identificam:

- Etiologia
- Fatores de Risco
- Fatores Prognósticos

Estudo Caso-Controle

Estudo **retrospectivo**, utilizado normalmente para **doenças de baixa incidência (raras)** ou com **período de latência longo** (o que dificulta a realização de estudo prospectivo). Representa uma alternativa mais rápida e barata aos estudo de coorte.

Estudam-se dois grupos (doentes = casos e sãos = controles) de uma mesma população, verificando-se se houve ou não exposição ao fator. Os grupos devem ser homogêneos, identificando-se se possível todos os casos da doença naquela população. Os indivíduos do grupo controle devem obrigatoriamente ser

suscetíveis à doença (Ex.: estudo de carcinoma de endométrio não pode incluir no grupo controle mulheres histerectomizadas).

Deve-se ter cuidado ao definir os critérios de inclusão dos casos e dos controles. Os dois grupos devem ser pareados por sexo, idade e outros fatores de risco conhecidos. A relação controles / casos deve ser de 1 a 4.

Pode-se calcular a **razão de chances (odds ratio)**, medida de associação que, em estudos caso-controle e para eventos raros, pode ser interpretada da mesma forma que o risco relativo.

Delineamento do estudo caso-controle



A principal desvantagem dos estudos caso-controle é o chamado viés de memória (pessoas que apresentam a doença em estudo tendem a lembrar-se mais da exposição a um eventual fator de risco, mesmo que na realidade não tenham sido expostas!).

Exemplo:

No Vincent Memorial Hospital (Boston) foram identificadas 8 mulheres jovens (idade variando de 15 a 22 anos) com carcinoma de células claras da vagina, entre 1966 e 1969. Selecionados 32 controles, foi encontrada associação com o uso materno de Dietilstilbestrol no primeiro trimestre da gestação. Assim, de forma rápida e com baixo custo, foi identificado o fator de risco para a doença.

Revisão sistemática seguida de metaanálise

Trata-se de estudo observacional, geralmente utilizado para a avaliação de terapêuticas, procurando identificar todos os trabalhos já realizados sobre determinado assunto (inclusive aqueles não publicados ou que não encontraram diferenças entre os grupos), através de busca manual (dados da indústria farmacêutica, teses, anais de congressos, etc.) e em bases eletrônicas de dados (The Cochrane Controlled Trials Register (<http://www.bireme.br/cochrane/>),

PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>), EMBASE, BIREME (<http://www.bireme.br/>), LILACS (http://www.bireme.br/cgi-bin/IAH2/?tag5021=p&tag5001=display_form&tag5003=^ciwlll^nLILACS), SCI SEARCH, etc.).

Habitualmente, é utilizada para combinar **ensaios clínicos**, embora possa também ser utilizada para estudos de coorte e caso-controle. Após a avaliação da metodologia utilizada nos trabalhos, aqueles de boa qualidade são combinados através de um processo estatístico denominado metaanálise (que só deve ser realizado após a revisão sistemática).

A Colaboração Cochrane (<http://www.unifesp.br/suplem/cochrane/index.htm>), que no Brasil é ligada à UNIFESP/EPM, realiza a revisão sistemática de ensaios clínicos sobre vários temas (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm>). Antes de realizar qualquer estudo, é recomendável pesquisar na literatura se já não existe a resposta para a pergunta que se quer responder.

		Desenho	Finalidade
Experimental	Em animais	Experimento em animais	Comparar terapêuticas
	Em humanos	Ensaio clínico	
Observacional	Analítico	Coorte	Identificar etiologia, fatores de risco e prognóstico
		Caso-controle	
		Revisão sistemática seguida de metaanálise	Combinar resultados de estudos já realizados
	Não analítico	Transversal	Medir prevalência, gerar hipóteses
		Série de Casos	Doenças raras
		Relato de caso	Doenças novas

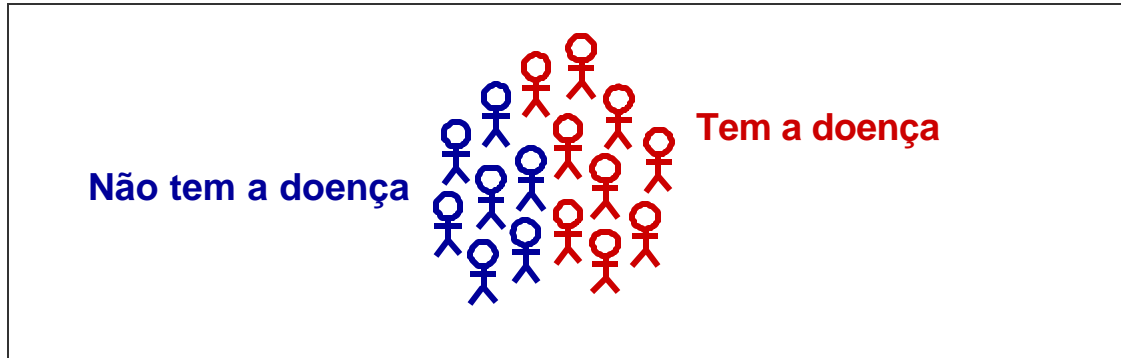
Estudos não experimentais (observacionais)

2) Estudos Descritivos

Estudo transversal: Mede a **prevalência** de doenças, sendo útil para **gerar hipóteses e planejar ações de saúde**. A prevalência é a proporção de pessoas que apresentam a doença em um determinado momento. É medida pela análise de um grupo de pessoas, algumas das quais estão doentes e outras estão

sadias. Como a exposição e a ocorrência da doença são medidos no mesmo momento, não se pode avaliar relação causa-efeito.

Delineamento de um estudo transversal



Série de casos: Aceitável somente para **doenças muito raras**, tem resultados limitados pela falta de grupo controle.

Relato de caso: Tem como único valor chamar a atenção da comunidade científica para **doenças novas** (como a AIDS), representando na maioria das vezes mera curiosidade.

Incidência X Prevalência

Incidência: Taxa de eventos novos que surgem em uma população em um período de tempo.

Exemplos:

- A incidência do câncer de mama no Brasil, segundo estimativa do Inca/Pró-Onco (Ministério da Saúde), é de 36 casos por 100.000 mulheres-ano.
- Portanto, espera-se que a cada ano surjam 36 novos casos para cada grupo de 100.000 mulheres.
- Como a população feminina no Brasil é estimada em cerca de 86 milhões, devem ter surgido cerca de 31.000 casos novos de câncer de mama em 2001 (31.590 casos novos, pela estimativa do Inca).
- Para se saber a **incidência** de uma doença, deve-se fazer um estudo **prospectivo** (Estudo de Coorte).

Prevalência: Proporção de casos existentes em uma população.

Exemplos:

- A prevalência de diabetes mellitus no Brasil é estimada em 6%.
- Portanto, devem existir no Brasil, cerca de 4.440.000 mulheres com diabetes mellitus.
- Para se saber a **prevalência** de uma doença, deve-se fazer um estudo **transversal**.

Afinal, o que é Medicina Baseada em Evidências?

Em 1829, Louis afirmou: *Eu sei que a verdade está nos fatos e não na mente que os julga, e quanto menos eu introduzir da minha opinião pessoal nas conclusões, mais próximo estarei da verdade.*

Medicina Baseada em Evidências significa utilizar criteriosamente a melhor evidência disponível na literatura ao tomar uma decisão clínica para o paciente individual, evitando idéias pré-concebidas (vieses) e avaliando benefícios, custos e riscos. Conhecer os principais desenhos de estudo é passo fundamental para aplicar a Medicina Baseada em Evidências.

Quadro Comparativo dos principais desenhos de estudo

Desenho	Evidência	Custo	Tempo	Finalidade
Ensaio Clínico	++++	+++	+++	Terapêutica
Coorte	+++	++++	++++	Etiologia, Fatores de Risco, Prognóstico
Caso-controle	++	++	++	
Transversal	+	++	++	Prevalência
Série de casos	+	+	+	Doenças Raras
Relato de caso	+	+	+	Doenças Novas

Evidência: Confiabilidade dos resultados.

Tempo: Tempo necessário para se realizar o estudo.

Desenhos de estudo "híbridos"

A **coorte histórica ou retrospectiva** parte de dados coletados no passado e avalia os indivíduos no presente, sendo um estudo mais rápido e barato que o estudo de coorte tradicional.

Só é válida para variáveis que não se alteram ao longo dos anos e que podem ser medidas com precisão. Por exemplo, pode-se fazer uma coorte histórica com indivíduos que foram expostos agudamente a radiação nuclear (como a bomba de Hiroshima ou o acidente de Chernobyl) ou mulheres expostas ao dietilstilbestrol durante a gestação.

Não se pode utilizar, no entanto, dados como atividade física, tabagismo e níveis de colesterol total e frações de lipídios que se formaram na EPM há 30 anos para avaliar o efeito sobre a incidência de doença coronariana, pois não se sabe o que

ocorreu durante os últimos 30 anos, se algumas pessoas pararam de fazer atividade física regular e outras iniciaram, se alguns pararam de fumar e outros tornaram-se tabagistas, etc.

Outro estudo híbrido é o **caso-controle aninhado ("nested")**, quando se faz um estudo do tipo caso-controle dentro de uma coorte na qual, por exemplo, foi previamente coletado sangue de todos os pacientes e armazenado durante 20 anos, realizando-se a dosagem da substância que se quer estudar apenas para os casos detectados e 4 controles por caso, reduzindo-se o custo.

Existe ainda o desenho **caso-coorte**, onde identificam-se os casos dentro de uma coorte, avaliando a exposição ao fator de risco apenas para os casos detectados e 1 a 4 controles por caso, evitando que se tenha que medir a exposição para todos os controles, no caso de doenças raras.
