

Delineamentos em epidemiologia  
Airton T. Stein

---

---

---

---

---

---

---

---

**Distribuição das doenças**

- Onde ?
- Quem?
- O que?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Determinantes da doença**

- Identificar fatores de risco e/ou fatores de proteção que estão associados a um desfecho.
- Exemplo: dieta rica em gordura e doença cardiovascular

---

---

---

---

---

---

---

---

### Objetivo de um estudo epidemiológico

- Determinar se há associação estatística entre uma **exposição** e um **desfecho** - quantificar a magnitude da relação exposição-doença;

---

---

---

---

---

---

---

---

### Causalidade

- Caso exista uma associação estatística, determinar se a associação observada é causal;
  - Temporalidade
  - Força da associação
  - Plausibilidade biológica
  - Efeito dose-resposta
  - Consistência

---

---

---

---

---

---

---

---

### População de risco

- Grupo de pessoas sadias ou não que devem ser contadas como casos, se eles tiverem a doença ou condição de saúde a ser estudada

---

---

---

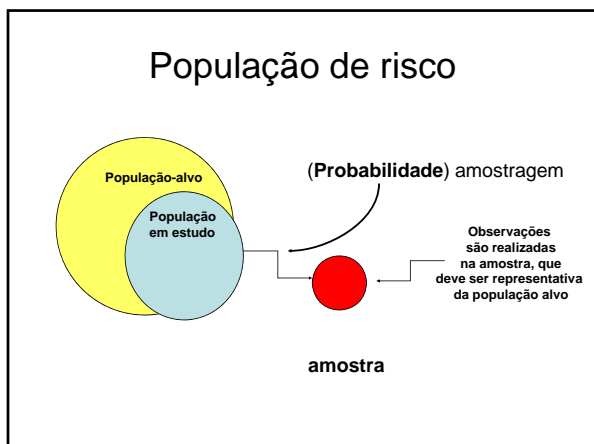
---

---

---

---

---




---

---

---

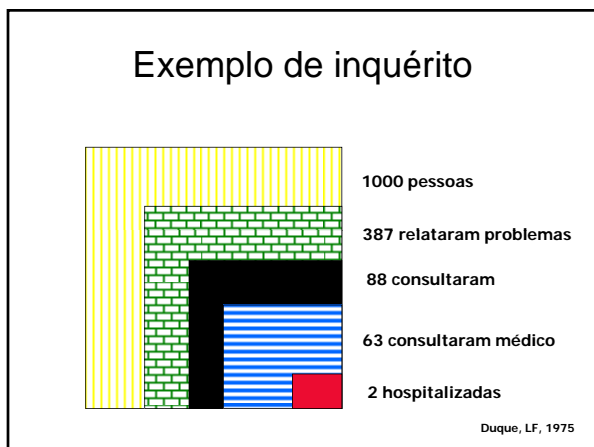
---

---

---

---

---




---

---

---

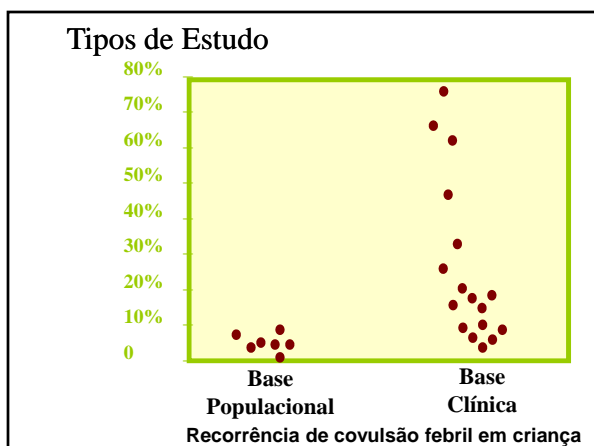
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

Questões epidemiológicas básicas

- Qual a frequência de determinado evento ( D ) na população alvo?

D ?

Epidemiologia descritiva

---

---

---

---

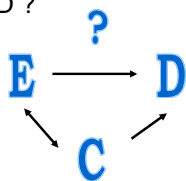
---

---

---

---

- A exposição ao fator E afeta a possibilidade de haver modificação no estado D ?



Epidemiologia analítica

---

---

---

---

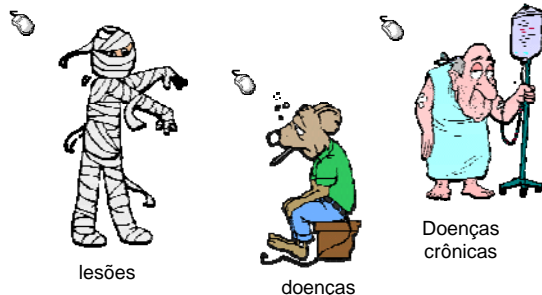
---

---

---

---

...situações relacionadas a saúde...



---

---

---

---

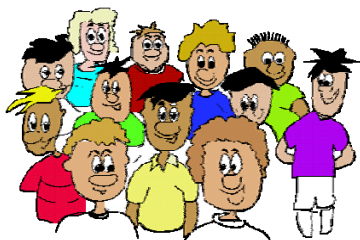
---

---

---

---

...população específica...



---

---

---

---

---

---

---

---

Tipos de delineamento

---

---

---

---

---

---

---

---

### Delineamento de Pesquisa

- É a visão de onde o investigador quer chegar com a sua pesquisa
- É a busca de objetivos da investigação com a abordagem metodológica desenvolvida para testar as hipóteses propostas para investigação
- Define que informações buscar e estratégias de coleta

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudos Epidemiológicos

- Estudos Observacionais
  - Estudo de Coorte
  - Estudo de Caso-Controle
  - Estudo Transversal
  - Estudo Ecológico
- Estudos Experimentais
  - Ensaio Clínico Randomizados
  - Quase-Experimento
  - Ensaio em nível de Comunidade

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudos Observacionais

- Descritivos
  - descreve o que está acontecendo
  - O QUE/ QUEM/ ONDE/ QUANDO
  - não comparável
  - observa a todos
  - estatística descritiva
  - distribuição de freqüências
- Analíticos
  - analisa o processo que está acontecendo
  - COMO/ O QUE CAUSA/ RISCO
  - comparável
  - doentes vs não doentes
  - estatística de inferência
  - determinantes de associação

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudo observacional de doença

- Descritivo (incidência, prevalência)
- Analítico (característica da população com risco de uma doença)
- A experiência da população pode ser estudada com dados de grupo ou individual
- Os estudos utilizando dados de grupo são chamados estudos ecológicos

---

---

---

---

---

---

---

---

### PRINCIPAIS DESENHOS DE ESTUDOS

#### Experimental x Observacional

Observacionais (sem randomização)

- Relato de Casos
- Série de casos
- Transversal
- Ecológico
- Coorte
- Caso-controle

Experimentais (com randomização)

- Ensaio clínico
- Ensaio de comunidade

---

---

---

---

---

---

---

---

### RELATO DE CASOS

- Apenas um ou número pequeno de pacientes
- Um hospital ou serviço de saúde
- Ausência de grupo de comparação
- Descrição inicial (às vezes fundamental) de novas doenças ou associações

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos Ecológicos

- Unidade de pesquisa - população
- Avalia uma associação entre exposição e desfecho no nível de grupo
- A exposição e o desfecho são mensuradas para o grupo como um todo
- Barato: dados secundários já coletados
- Estudos geradores de hipóteses
- Limitação - falácia ecológica

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplos de Estudo Ecológico

- Avaliação da associação entre hepatite B e câncer hepático em vários países.
- Comparar a frequência de tabagismo e câncer de pulmão em diferentes estados brasileiros

---

---

---

---

---

---

---

---

- Você está interessado em realizar um estudo ecológico para investigar a associação entre desemprego e doença coronariana em várias regiões do país. Como você faria?

---

---

---

---

---

---

---

---

### Qual a resposta certa?

- 1) Em cada região classificar cada indivíduo para identificar se é desempregado ou não e se esses sujeitos tem ou não doença coronariana.
- 2) Comparar as taxas de desemprego e de doença coronariana nas diferentes regiões.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Qual a resposta certa?

- 1) Em cada região classificar cada indivíduo para identificar se é desempregado ou não e se esses sujeitos tem ou não doença coronariana.
- 2) Comparar as taxas de desemprego e de doença coronariana nas diferentes regiões.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudo transversal

- Mede simultaneamente a exposição e o desfecho
- Estudo gerador de hipóteses
- Útil para o planejamento
- Descritivo: mede a prevalência das doenças
- Analítico: compara a frequência do desfecho nos expostos e não expostos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Delineamento de um Estudo Transversal




---

---

---

---

---

---

---

---

### Desvantagens do Estudo Transversal

- Casos existentes num determinado ponto
- Não pode estabelecer a etiologia
- Inclui somente casos que sobrevivem
- Doenças de curta duração podem não ser representativos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudo de casos e controles

- 1) Identifica casos com o desfecho de interesse
- 2) Identifica um grupo representativo de indivíduos sem o desfecho (controle)
- 3) Compara casos e controles para avaliar se existe alguma diferença na exposição ocorrida no passado

---

---

---

---

---

---

---

---

### Casos e controles

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vantagens           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mais baratos e rápidos</li> <li>– Número suficiente de casos</li> <li>– Tamanho da amostra menor</li> <li>– Várias exposições estudadas</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desvantagens           <ul style="list-style-type: none"> <li>– Não permite o estudo de várias doenças</li> <li>– Risco de doença não pode ser estimada</li> <li>– Viés de seleção e informação</li> <li>– Não aplicável para exposições raras</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|

---

---

---

---

---

---

---

---

- Como realizar um estudo de casos e controles para avaliar a associação entre o hábito de tabagismo e câncer de pulmão?

---

---

---

---

---

---

---

---

- 1) identificar casos de câncer de pulmão
- 2) identificar um grupo de pessoas representativas sem câncer de pulmão como controle
- 3) coletar informação sobre hábito de tabagismo no passado tanto dos casos como dos controles
- 4) analisar se mais casos do que controles tem uma história passada de tabagismo

---

---

---

---

---

---

---

---

- 1) identificar casos de câncer de pulmão
- 2) identificar um grupo de pessoas representativas sem câncer de pulmão como controle
- 3) coletar informação sobre hábito de tabagismo no passado tanto dos casos como dos controles
- 4) analisar se mais casos do que controles tem uma história passada de tabagismo

---

---

---

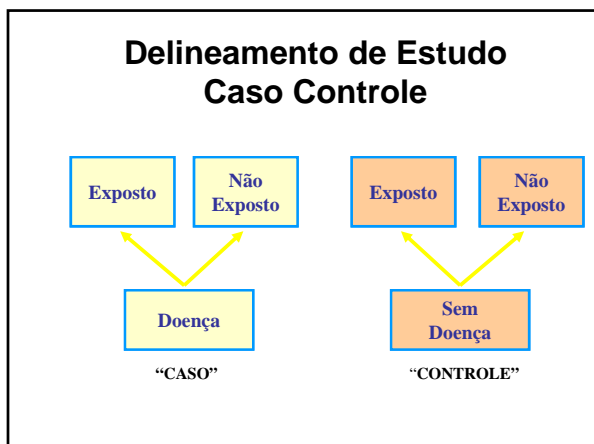
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

- Você quer realizar um estudo de caso e controle para investigar a associação entre não aleitamento materno e morte infantil por diarreia. Como você selecionaria o estudo?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Identifique a alternativa de estudo de caso e controle**

- 1) Definir uma população em estudo e classificar todas as crianças para identificar quem está sendo amamentada ao peito ou não
- 2) Definir uma população em estudo e identificar todos os casos de crianças que morreram devido a diarreia e um grupo representativo de crianças que não morreram por diarreia

---

---

---

---

---

---

---

---

### Identifique a alternativa de estudo de caso e controle

- 1) Definir uma população em estudo e classificar todas as crianças para identificar quem está sendo amamentada ao peito ou não
- 2) Definir uma população em estudo e identificar todos os casos de crianças que morreram devido a diarreia e um grupo representativo de crianças que não morreram por diarreia

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos de coorte

Airton Stein  
Setembro 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

### ORDEM DECRESCENTE DE IMPORTÂNCIA

- |                            |               |
|----------------------------|---------------|
| • Temporalidade            | <b>FORTES</b> |
| • Evidências experimentais |               |
| • Gradiente biológico      | <b>MÉDIOS</b> |
| • Força da associação      |               |
| • Plausibilidade biológica |               |
| • Consistência             | <b>FRACOS</b> |
| • Coerência                |               |
| • Analogia                 |               |
| • Especificidade           |               |

---

---

---

---

---

---

---

---

### Relações causais

	Expostos	Não-expostos
Doentes	<b>a</b>	<b>b</b>
Não-doentes	<b>c</b>	<b>d</b>

Meu avô fumava 2 carteiros por dia e morreu de velho aos 80 anos

Minha tia nunca fumou e morreu de câncer de pulmão

---

---

---

---

---

---

---

---

### Causa necessária

	Expostos	Não-expostos
Doentes	<b>a</b>	<b>b=0</b>
Não-doentes	<b>c</b>	<b>d</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

### Causa suficiente

	Expostos	Não-expostos
Doentes	<b>a</b>	<b>b</b>
Não-doentes	<b>c=0</b>	<b>d</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

## Causa suficiente e necessária

	Expostos	Não-expostos
Doentes	<b>a</b>	<b>b=0</b>
Não-doentes	<b>c=0</b>	<b>d</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

## Considerações iniciais

1. Aspecto mais importante na escolha de uma metodologia de pesquisa:

A **PERGUNTA** da investigação (origem das hipóteses).

2. Estudos de coorte objetivam:

- estabelecer um nexo causal entre fatores de exposição e eventos (desfechos) do processo saúde-doença;

•

---

---

---

---

---

---

---

---

## COORTE

- Do latim, cohors
- Batalhão de 300-600 soldados romanos, todos de um determinado tipo, por exemplo da cavalaria
- 10 coortes formavam uma legião



*“Um grupo de indivíduos com uma característica em comum que avançam em conjunto.”*

Edward Panacek, <http://www.saem.org/download/panacek2.pdf>

---

---

---

---

---

---

---

---

## Coorte

- O termo "coorte" foi introduzido na epidemiologia por Frost em 1935,
- Para comparar a "experiência de doença" de pessoas nascidas em diferentes períodos,
- No caso, a incidência de tuberculose específica para sexo ou idade.

Sir Richard Doll, 2001. Soz. Präventivmed, 46:075-086.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Objetivo do estudo de Coorte

- Mimetiza o progresso do indivíduo ao longo da vida e acompanha o risco da doença;
- É o delineamento padrão-ouro porque a exposição/fator de risco é observado antes que o desfecho ocorra;
- O ECR é um delineamento de coorte com a exposição alocada e não observada.

---

---

---

---

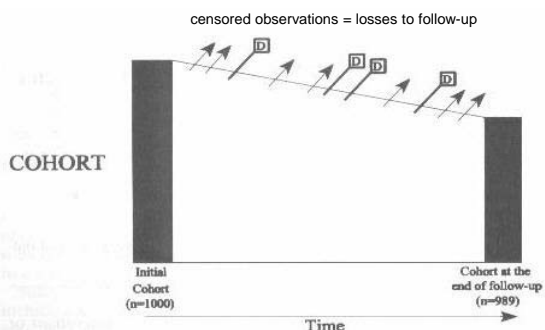
---

---

---

---

## Estudo de Coorte



Mínima perda no seguimento (1%)

---

---

---

---

---

---

---

---

Tempo do Seguimento do Coorte vs. Tempo quando as mensurações são feitas

- **Coorte concorrente (ou prospectivo)** possibilita mais controle, porque as medidas são realizadas no mesmo momento que aloca e faz o seguimento
- **Coorte não concorrente (ou retrospectivo)** realiza as mensurações no passado
- **Coorte mistos** obtêm algumas mensurações feitas no passado e o resto ao longo do seguimento

---

---

---

---

---

---

---

---

**Principal limitação para a Validade de um Estudo de Coorte**

- Sujeitos perdidos ao longo do seguimento
  - Número de perdas é menos importante do que como as perdas são relacionadas ao desfecho e fator de risco

---

---

---

---

---

---

---

---

Perda de Sujeitos no seguimento

- Se as perdas são ao acaso, somente o poder é comprometido

---

---

---

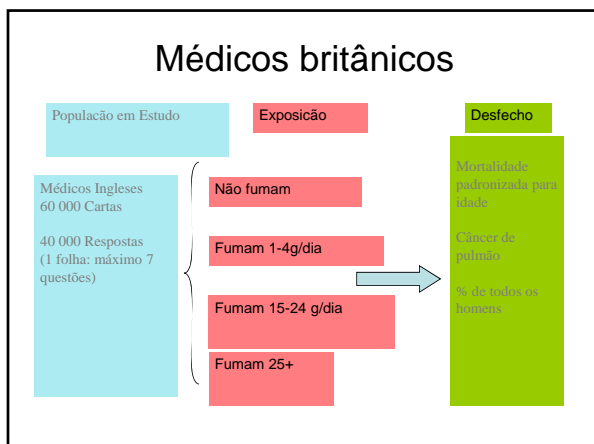
---

---

---

---

---




---

---

---

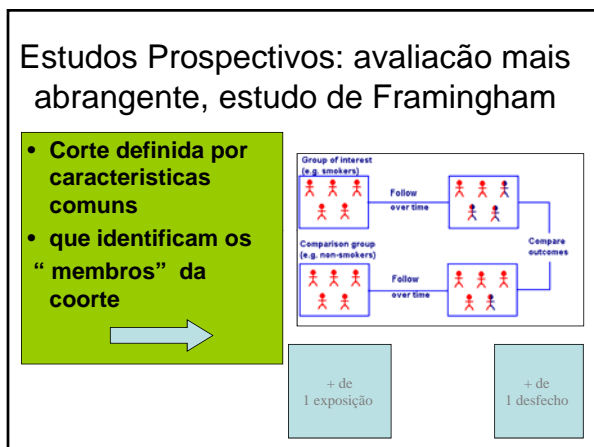
---

---

---

---

---




---

---

---

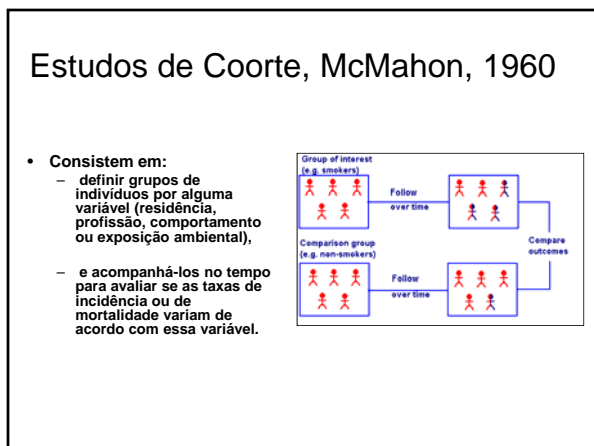
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudos de Coorte: abrangência

- Quatro classificações, baseadas:
  - Nas **características** que levam os participantes a ser membros da coorte (ocupação, área geográfica, exposição, ano de nascimento etc.)
  - No **tipo de desfecho** investigado
  - Na **presença ou não da doença** no início do estudo
  - Na natureza **observacional ou experimental** do estudo

Liddell, J Clin Epidem, 1988

---

---

---

---

---

---

---

---

Algoritmo para classificação do tipo de pesquisa clínica

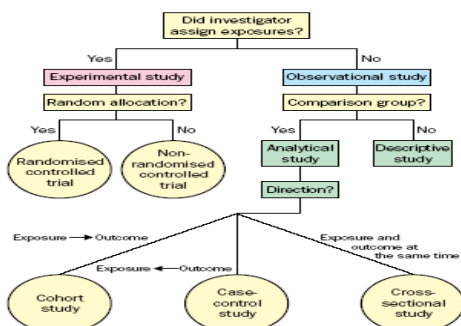


Figure 1: Algorithm for classification of types of clinical research

---

---

---

---

---

---

---

---

## 1. DEFINIR A PERGUNTA DA INVESTIGAÇÃO

---

---

---

---

---

---

---

---

**SEGUIMENTO**

- Deve ser similar para os dois grupos (expostos e não-expostos);
- Indivíduos acessíveis, dispostos a colaborar;
- Tempo de seguimento deve incluir o período de indução e latência da doença em estudo;
- Cuidado com perdas, principalmente perdas de magnitudes diferentes entre os grupos.

---

---

---

---

---

---

---

---

**DETERMINAÇÃO DOS  
DESFECHOS (efeitos, eventos de  
interesse)**

- Desfecho deve ser definido antes de se iniciar o estudo, devendo ser claro, específico e mensurável;
- Critérios e procedimentos diagnósticos iguais para os dois grupos;
- Preferencialmente, determinação do evento deve ser cega.

---

---

---

---

---

---

---

---

**VANTAGENS**

- permite o cálculo de taxas de incidência em expostos e não expostos e, através destas, o Risco Relativo (RR);
- o fator de exposição é definido no início do estudo não sofrendo influências da presença ou ausência do evento de interesse;
- melhor método para se conhecer com precisão a história natural de uma doença, assim como sua incidência;

---

---

---

---

---

---

---

---

## VANTAGENS

- permite o estudo de múltiplos efeitos/conseqüências de um mesmo fator de exposição;
- vieses de confusão são mais fáceis de controlar;
- permite o estudo de fatores de exposição pouco freqüentes;
- reduz a possibilidade de ocorrência de viés de sobrevivência.

---



---



---



---



---



---



---

## LIMITAÇÕES

- caros, devido ao longo período de seguimento;
- existência de possíveis fatores (viés) de confusão;
- longa duração, com a existência implícita de perdas de magnitude diferente entre expostos e não-expostos;
- menos adequados para o estudo de múltiplas causas de um evento específico (multicausalidade);

---



---



---



---



---



---



---

## LIMITAÇÕES

- não apropriados para o estudo de doenças raras;
- suscetíveis a perdas que podem comprometer a validade do estudo;
- pouco reprodutíveis;
- possibilidade de mudança no estado de exposição entre os dois grupos (exposto vira não-exposto; não-exposto vira exposto);
- pouco apropriados para doenças com longo período de latência.

---



---



---



---



---



---



---

## Medidas de Associação

	Doentes	Não doentes
Expostos	a	b
Não expostos	c	d

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risco Relativo

a	b
c	d

$$\text{Risco Relativo} = \text{RR} = \frac{\text{incidência nos expostos } a/a+b}{\text{incidência nos não-expostos } c/c+d}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Risco Atribuível

- Indica a porção de incidência deste evento que se deve exclusivamente ao fator de exposição. É uma medida de impacto potencial.
- **RAE = (Incidência expostos) – (Incidência não-expostos)**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Strobe (STrengthening the Reporting of  
OBservational studies in Epidemiology)**

- Uma lista de checagem de itens que devem ser abordados em artigos de delineamento observacionais (Coorte, transversal e caso-controle)
- Uma orientação em como realizar um estudo
- Clareza no relato

---

---

---

---

---

---

---

---

**Estudo de coorte**

- 1) seleciona uma população sem o desfecho de interesse
- 2) classifica essa população como exposta ou não a um fator de risco
- 3) seguimento ao longo do tempo
- 4) compara a incidência do desfecho entre os expostos e os não-expostos

---

---

---

---

---

---

---

---

**Indicação**

- Exposição rara e
- Quando se esta interessado em mais de um desfecho
- Incidência de desfecho

---

---

---

---

---

---

---

---




---



---



---



---



---



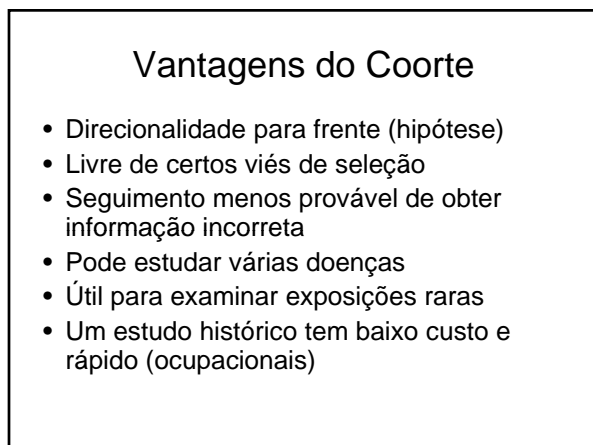
---



---



---




---



---



---



---



---



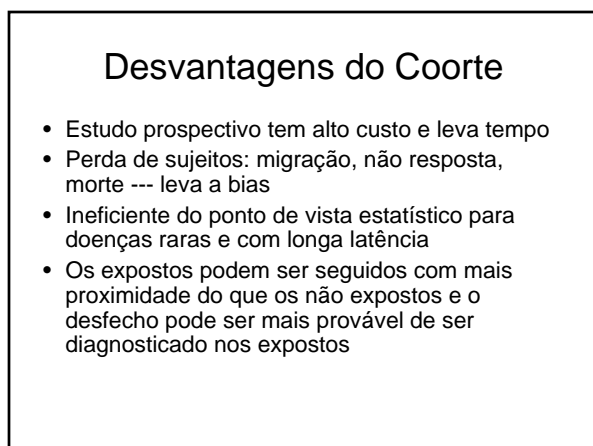
---



---



---




---



---



---



---



---



---



---



---

## ESTUDOS DE COORTE E CASO-CONTROLE

		Estudo caso-controle ↓	
		Doença	
		Presente (casos)	Ausente (controles)
Estudo de coorte → Fator	Presente (expostos)	a	b
	Ausente (não expostos)	c	d

---

---

---

---

---

---

---

---

## Exercício

- Você quer realizar um estudo de coorte para investigar a associação entre atividade física e o desenvolvimento de osteoporose em mulheres. Como selecionaria os indivíduos para incluir no seu estudo?

---

---

---

---

---

---

---

---

Qual a resposta correta para realizar um estudo de coorte?

- 1) Identifica um grupo de mulheres sem osteoporose e as classifica de acordo com atividade física adequada ou não.
- 2) Identifica um grupo de mulheres com osteoporose e um grupo de mulheres representativo de mulheres sem osteoporose.

---

---

---

---

---

---

---

---

Qual a resposta correta para realizar um estudo de coorte?

- 1) Identifica um grupo de mulheres sem osteoporose e as classifica de acordo com atividade física adequada ou não.
- 2) Identifica um grupo de mulheres com osteoporose e um grupo de mulheres representativo de mulheres sem osteoporose.

---

---

---

---

---

---

---

---

Quais as principais diferenças entre Estudo de Coorte e de Casos e controle?

- A forma como os sujeitos são escolhidos:
  - Coorte:
    - de acordo com a presença ou não da exposição a um fator de risco
    - Após ocorre um seguimento para ver se desenvolve o desfecho
  - Caso e controle:
    - de acordo com a presença ou não do desfecho
    - Investiga se foram expostos ou não a um fator de risco no passado

---

---

---

---

---

---

---

---

**Delineamento do estudo apresenta tempo que o estudo é realizado como a chave para definição**

Passado

Presente

Futuro

**Transversal:**  
Classifica exposição  
e doença ao mesmo tempo

**Coorte:**  
Classifica pela exposição → Classifica pela  
doença

Classifica pela  
exposição

**Caso-controle:**  
Classifica pela  
doença

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínico Randomizado

Airton T. Stein

---

---

---

---

---

---

---

---

### Conceito

Ensaio clínico são estudos epidemiológicos analíticos, prospectivos e de intervenção.

São o padrão-ouro para a avaliação de intervenções terapêuticas.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ensaio Clínico Randomizados

- Quantitativo
- Comparativo
- Controlado
- Experimento
  - nos quais os investigadores estudam dois ou mais intervenções em indivíduos que recebe de uma forma randomizada.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínico Randomizado (ECR)

- Determinar se uma intervenção está associado com:
  - mudança na história natural das doenças
  - melhor resposta do medicamento A em relação ao medicamento B
  - efeitos adversos

---

---

---

---

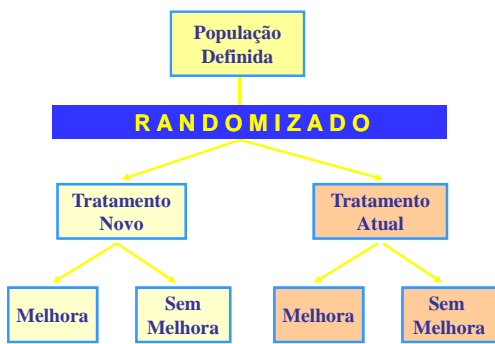
---

---

---

---

## Delineamento de um Ensaio Clínico Randomizado




---

---

---

---

---

---

---

---

## UKPDS

### • Ensaio Clínico Randomizado comparando

- controle estrito (< 150/85 mm Hg)
- controle menos estrito (< 180/105 mm Hg).

- Inglaterra, Escócia e Irlanda do Norte.
- 1148 pacientes hipertensos com diabetes tipo 2
- Mediana de seguimento 8.4 anos.
- Desfechos clínicos pré-definidos, fatal e não-fatal, relacionados a diabetes, morte relacionado a diabetes e mortalidade por todas as causas.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.

---

---

---

---

---

---

---

---

### O que significa alocação aleatória?

- Todos os participantes tem a mesma chance de serem alocados para cada um dos grupos de estudo;
- Alocação não é determinada pelos investigadores ou pelos participantes;
- Todos os participantes tem a mesma chance de serem incluídos em cada um dos grupos de estudo

---

---

---

---

---

---

---

---

### Alocação aleatória

- Características dos participantes são semelhantes entre os grupos - baseline;
- Grupos semelhantes no início do estudo:
  - possibilitam uma avaliação isolada do impacto das intervenções que estão sendo estudadas, com efeitos mínimos de outros fatores que poderiam influenciar o desfecho.
  - equilibra a proporção de fatores conhecidos e não conhecidos.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Qual é o real valor da randomização?

- Reduz o risco de desequilíbrio de fatores desconhecidos que poderiam influenciar o curso clínico dos participantes;
- Nenhum outro delineamento permite um equilíbrio destes fatores não conhecidos.

---

---

---

---

---

---

---

---

## A seqüência de alocação foi ocultada adequadamente (“allocation concealment”)?

- O processo de randomização (alocação aleatória) permite:
  - geração de uma seqüência aleatória e
  - ocultação desta seqüência até o momento da alocação
    - (p.ex. uso de envelopes e cartões opacos que previnam a transiluminação).

• **Evita o conhecimento da próxima alocação, evitando viés de seleção.**

---

---

---

---

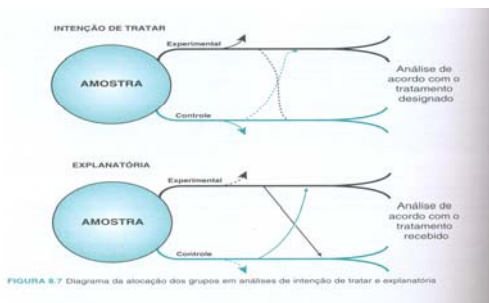
---

---

---

---

## Intenção de Tratar




---

---

---

---

---

---

---

---

## Objetivos do princípio da intenção de tratar

- ♦ Manter a homogeneidade dos grupos conseguida com a randomização.
- ♦ Permite a não aderência e os desvios de manejo dos clínicos (estudo pragmático de efetividade x estudo explanatório de eficácia).

---

---

---

---

---

---

---

---

**“OS TRATAMENTOS DEVEM SER  
PRESCRITOS NÃO PORQUE  
DEVERIAM FUNCIONAR, MAS  
PORQUE FUNCIONAM”**

---

---

---

---

---

---

---

---

**OS RESULTADOS DO ESTUDO SÃO  
VÁLIDOS?**

**HOUVE VIÉS OU ALGUM ERRO  
SISTEMÁTICO NO ESTUDO QUE POSSA  
TER LEVADO A UMA FALSA CONCLUSÃO?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fontes de erros em ensaios clínicos**

***Erro sistemático*** ⇒ Viés, vício ou  
tendenciosidade (“*bias*”)

***Erro aleatório*** ⇒ Acaso ou variação  
aleatória (“*chance*”)

---

---

---

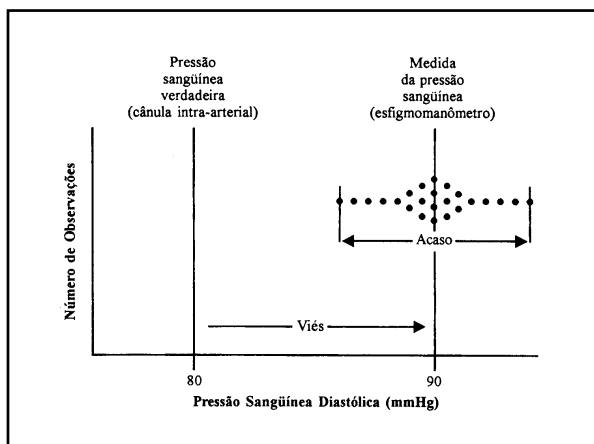
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**OS RESULTADOS DO ESTUDO SÃO VÁLIDOS?**

- 1.O estudo é controlado?
- 2.Houve alocação aleatória dos grupos?
- 3.Houve ocultação da seqüência de alocação?
- 4.O seguimento foi completo?

---

---

---

---

---

---

---

---

**OS RESULTADOS DO ESTUDO SÃO VÁLIDOS?**

- 5.Utilizou-se o princípio da intenção de tratar?
- 6.O estudo foi cego?
- 7.Os grupos eram semelhantes no início do tratamento?
- 8.Os grupos foram tratados igualmente?

---

---

---

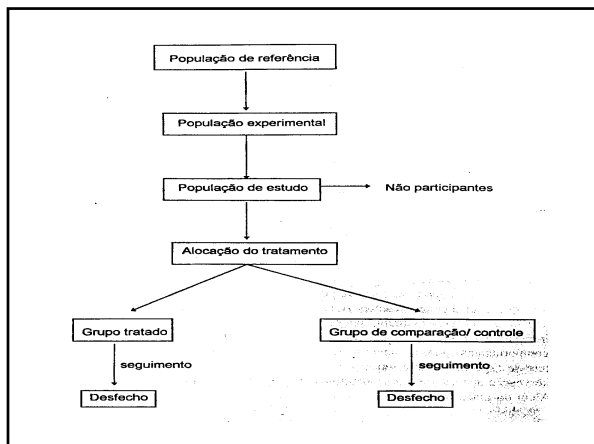
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

⇒ **Problemas com critérios de exclusão e inclusão muito rígidos:**

- ◆ Diminuem a capacidade de generalização;
- ◆ Diminuem a validade externa (as características dos pacientes excluídos são freqüentes nos pacientes reais).

---

---

---

---

---

---

---

---

**Os pacientes foram alocados aleatoriamente (randomizados) para o grupo de intervenção e para o grupo controle?**

- ◆ Distribuição homogênea dos determinantes conhecidos e desconhecidos dos desfechos entre os grupos tratamento e controle.
- ◆ Probabilidade de possuir uma determinada característica é, em média, a mesma para os dois grupos.
- ◆ Evita que a alocação seja baseada na vontade dos pesquisadores (viés de seleção).

---

---

---

---

---

---

---

---

### O seguimento (*follow up*) foi completo?

◆ Grande número de desistências durante o estudo abala sua validade (fica sujeito ao viés)

◆ Os pacientes que são “perdidos”, em geral, têm prognóstico diferente daqueles que permanecem sendo acompanhados (efeitos adversos ou morte, ou estão tão bem que não voltaram para o acompanhamento)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Os pacientes, os clínicos e os outros pesquisadores estavam mascarados (“cegos”) para o tratamento?

◆ Opiniões pessoais sobre a eficácia de um tratamento

◆ Alteração sistemática de variáveis relacionadas aos desfechos clínicos

- mudança de estilo de vida,
- diminuição de outros fatores de risco,
- adesão,
- relato dos sintomas,
- manejo clínico diferenciado,
- percepção tendenciosa

◆ Redução da validade dos resultados.

---

---

---

---

---

---

---

---

◆ O mascaramento ou cegamento pode ocorrer em 4 instâncias:

- responsáveis pela alocação
- pacientes
- clínicos que atendem os pacientes
- pesquisadores que avaliam os desfechos

◆ O ideal é que a forma de cegamento seja explicada, pois os termos duplo ou uni-cego são usados com vários significados.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Os grupos (intervenção e controle) eram semelhantes no início do tratamento?**

- ◆ Similaridade dos fatores determinantes dos desfechos (pelo menos dos conhecidos)
- ◆ Deve-se apresentar uma tabela com as características importantes dos dois grupos
- ◆ Em relação aos fatores desconhecidos, somente a randomização e uma amostra com número adequado irão nos assegurar que estejam distribuídos homogeneamente

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

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

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPRONOLACTONE 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
Digitals	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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Os grupos foram tratados igualmente, exceto pela intervenção experimental?**

- ◆ Deve haver homogeneidade dos cuidados gerais entre os grupos (cogamento)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Como se calcula o RR em um ensaio clínico?

- Do mesmo modo que em um estudo de coorte.
- O grupo submetido ao novo tratamento será o grupo exposto e o não submetido o grupo não exposto.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ensaio Clínicos

- Dos 1663 pacientes randomizados, 822 receberam espironolactona (25 mg/dia) e 841 receberam placebo
- Os pacientes que receberam o tratamento padrão tinham um RR de referência de 1,0. Os pacientes que receberam o tratamento padrão + espironolactona apresentaram um risco relativo de 0,69, (0,58-0,82), ou seja o uso da espironolactona diminuiu a mortalidade em pacientes com ICC em relação ao tratamento padrão.

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ensaio Clínicos

- Grupo placebo: 841 pacientes com 314 mortes; % de óbitos =  $314/841 = 37\%$
- Grupo espironolactona: 822 pacientes com 226 óbitos; % de óbitos =  $226/822 = 27\%$
- Incidência de óbitos placebo (NE) = 37%
- Incidência de óbitos espironolactona (E) = 27%
- Risco relativo =  $\frac{\text{Incidência expostos (espironolactona)}}{\text{Incidência não expostos (placebo)}} = \frac{27\%}{37\%} = 0,69$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- A espironolactona diminuiu em
- $1,0 - 0,69 = 0,31 = 31\%$  (RRR)
- a mortalidade por ICC no grupo intervenção em relação ao grupo tratamento clássico.
- O intervalo de confiança não pega o 1,0: logo a espironolactona realmente diminui a mortalidade por ICC.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- A redução do risco relativo utilizando-se a espironolactona é de  $1,0 - 0,69 = 0,31 = 31\%$
- Redução do risco relativo (RRR)
- $RRR = (1,0 - RR) \times 100\%$
- Redução do risco absoluto (RRA)
- Inc mortes intervenção =  $226/822 = 27\%$  (RA)
- Inc mortes tratamento clássico =  $314/841 = 37\%$  (RA)
- $RRA = RA \text{ placebo} - RA \text{ intervenção} = 37 - 27 = 10\%$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- Número necessário para tratar (NNT)
- $100\% / RRA$  (em percentagem)
- $RALES = 100\% / 10\% = 10$
- $1 / RRA$  (sem percentagem)
- $RALES = 1 / 0,10 = 10$
- O que o NNT significa?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- Significa que a cada 10 pacientes com tratamento clássico + espironolactona, evitaremos um óbito por piora da ICC ou morte súbita.
- No caso, ginecomastia e dor mamária
- RA ginecomastia = I comp trat - I comp cont
- RA = 9% - 1% = 8% = 0,08
- NNM =  $1/0,08 = 12,5$
- *Interpretação:* a cada 12 pacientes em uso de espironolactona, um terá ginecomastia.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- Exercício RAPADURA Trial
- Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que analisou o uso da rapadura (100g/d) na mortalidade por desnutrição em crianças com seguimento de 1 ano
- Grupo placebo: 100 pacientes com 20 óbitos
- Grupo rapadura: 100 pacientes com 15 óbitos
- $INE = 20/100 = 20\%$
- $IE = 15/100 = 15\%$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ensaio Clínicos

- Risco relativo
- $IE/INE = 15/20 = 0,75$
- Redução do risco absoluto/atribuível
- RA Grupo placebo = 0,20
- RA Grupo tratamento = 0,15
- $RRA = 0,20 - 0,15 = 0,05$
- $NNT = 1/0,05 = 20$

---

---

---

---

---

---

---

---

### Fator em estudo e Desfecho

Enfoque	Fator em estudo	Desfecho
Etiologia	Fator de risco	Doença
Diagnóstico	Exame	Padrão-ouro
Prognóstico	Doença	Evolução
Intervenção	Tratamento ou Prevenção	Evolução

---

---

---

---

---

---

---