

Estratégias de pesquisa clínica em Cardiologia

Alexandre Gonçalves de Sousa¹, Alexandre Biasi Cavalcante¹, Márcia Makdisse¹, Álvaro Avezum²

Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo)

Palavras-chave: Epidemiologia, Medicina baseada em evidências, Pesquisa clínica.

Introdução

Em todo processo científico, há a necessidade de uma observação controlada como aquela que é realizada em um experimento. Na pesquisa epidemiológica não-experimental, o que ocorre é um “experimento natural”. Quando experimentos não são factíveis, estudos não-experimentais são planejados para simular o que poderia ser apreendido se um experimento tivesse sido conduzido. A investigação clínica científica quase sempre considera a utilização de um grupo-controle para que a nova intervenção possa ser comparada, sendo a randomização a melhor maneira de designar pacientes para os grupos de controle e de intervenção. Em estudos experimentais, como por exemplo o estudo clínico controlado randomizado, a intervenção em questão se encontra sob o controle do investigador. Em contrapartida, nos estudos observacionais, como por exemplo o estudo caso-controle, a intervenção não está sob o controle do investigador.

A estratégia de obtenção dos dados para um estudo pode ser prospectiva ou retrospectiva. Em estudos retrospectivos, a definição da doença, dos sintomas e das unidades de medidas podem ter sido modificadas ao longo do tempo, assim como também os métodos diagnósticos podem ter sido substituídos, resultando em maior variabilidade dos dados.

Já os estudos prospectivos permitem a determinação da direção dos eventos (o que aconteceu antes e o que aconteceu depois) e apresentam pouca variabilidade na natureza dos dados (diagnóstico, definições, etc). A comparação entre os dados obtidos pode ser histórica (comparação com dados de estudos anteriores) ou contemporânea (comparação com dados de estudos recentes)^{1,2}.

As principais estratégias de pesquisa podem ser reunidas em dois grupos: descritivas/analíticas e experimentais. No grupo de estratégias descritivas/analíticas serão discutidos os seguintes estudos: relato de série, transversal, caso-controle e de coorte. No grupo de estratégias experimentais serão discutidos: o estudo controlado randomizado e o estudo randomizado cruzado.

1 Estratégias descritivas/analíticas

Quando um experimento não é factível em relação ao controle da variável analisada, devem ser realizadas as estratégias descritivas/analíticas de pesquisa, por não ser ético ou aceitável expor os indivíduos a condições em que se acredita serem prejudiciais à sua saúde, como por exemplo, a exposição a agentes potencialmente prejudiciais (tabagismo) ou a situações nas quais pode haver um longo intervalo entre a exposição e a ocorrência do evento. Assim, nestas estratégias de pesquisa, como o investigador não controla as circunstâncias de exposição, ele dependerá fortemente da seleção dos indivíduos para o estudo, em relação à informação e esclarecimento da questão formulada.

¹ Médicos do Hospital Israelita Albert Einstein

² Coordenador da Unidade de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e Doutor em Cardiologia pela USP

1.1 Estudo relato de série

O estudo relato de série tem como característica descrever uma série de casos, enfatizando um aspecto de uma determinada condição clínica, sem utilizar um grupo-controle para comparação. Ele fornece informações preliminares que deverão ser avaliadas apropriadamente em investigações posteriores, mediante estudos bem planejados. Deve ser empregado quando da descrição de um novo método diagnóstico, de intervenção clínica ou de procedimento cirúrgico, fornecendo uma grande quantidade de informações sobre uma condição clínica. Entretanto, pelo fato de não existir comparação, não é possível avaliar a real eficácia das intervenções ou a acurácia de testes diagnósticos; geralmente este estudo descreve as manifestações clínicas da doença e seus tratamentos em um grupo de pacientes constituído de forma pontual, sendo por isso restrito em estudar relações prognósticas ou de causa e efeito.^{2,3}

1.2 Estudo transversal (prevalência)

Através de uma amostra representativa da população (entrevistada, examinada ou estudada) o estudo transversal realiza uma análise e procura dar respostas a uma questão científica específica. Os grupos sob exposição e controle são determinados simultaneamente (Quadro 1 e Figura 1).

Destacam-se como principais vantagens de sua utilização: facilidade de execução; custos relativamente baixos; seguimento desnecessário; a não-exposição dos indivíduos ao agente causal, devido ao estudo; útil na avaliação de fatores de risco e na determinação da prevalência de doenças.

Pelas próprias características do estudo, há alguns problemas a serem considerados na sua avaliação: apesar de estabelecer associação, não necessariamente demonstra a causalidade; é impossível assegurar que os fatores de confusão estejam igualmente distribuídos entre os grupos; há tamanhos de amostras diferentes, resultando em perda de eficiência estatística; não avalia a história natural ou o prognóstico de doenças; há um potencial de viés de incidência/prevalência^{1,4}.

Quadro 1 Nomenclatura das estratégias de pesquisa

Designação	
N	Indivíduos
R	Randomização
Intervenção	
E	Exposição (à intervenção ou fator causal)
\bar{E}	Não-exposição
T	Tratamento
\bar{T}	Não-tratamento
Resultado	
— 1a — Seguimento de 1 ano	
C	Caso prevalente
\bar{C}	Não-caso
D	Resultado presente, caso incidente; ou óbvio
\bar{D}	Resultado não-presente, não-caso; ou sobrevivente
Q	Resultado contínuo
\bar{Q}	Resultado não-contínuo

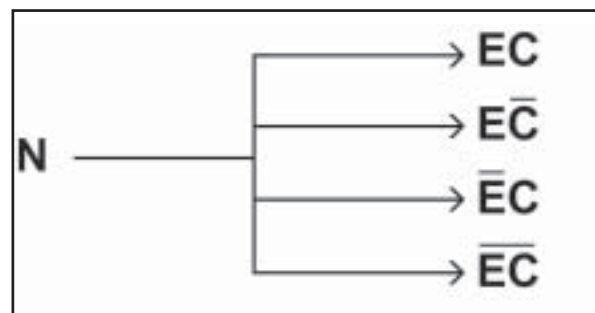


Figura 1
Estudo transversal (adaptado de Streiner DL, et al 1989)

1.3 Estudo caso-controle

No estudo caso-controle, a determinação dos grupos se faz com base nos resultados clínicos (por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva) e pela busca ativa da exposição a determinado fator que possa estar relacionado positiva ou negativamente ao resultado (por exemplo: hipertensão arterial sistêmica, infarto do miocárdio prévio, etc) de forma retrospectiva. A partir daí são pareados pacientes portadores da doença estudada e indivíduos sem a doença (população geral, vizinhos ou parentes) submetidos à presença ou não do fator em estudo (Figura 2).

Este estudo pode ser realizado em um espaço relativamente curto de tempo e com custos relativamente baixos. No caso de doenças raras ou doenças em que ocorre um longo período de tempo entre a exposição e o evento, pode ser o único método. Podem ser apontadas as seguintes vantagens para a sua utilização: é possível um tamanho menor da amostra, comparando-se aos estudos transversais e ainda a facilidade de gerar novas hipóteses para futuros estudos. Como desvantagens se aponta principalmente a dependência na memória das pessoas dentro do estudo e dos pacientes e ainda de registros para determinar a exposição, os quais notoriamente não são acurados; os grupos podem apresentar fatores de confusão (o evento pode ser causado por outro fator que não aquele da exposição em investigação); dificuldade na identificação adequada do grupo-controle; não demonstra causalidade (a associação entre fator e resultado clínico não demonstra, necessariamente, qual fator causou o resultado clínico), havendo ainda a possibilidade de vieses de seleção e de aferição.¹⁻⁴

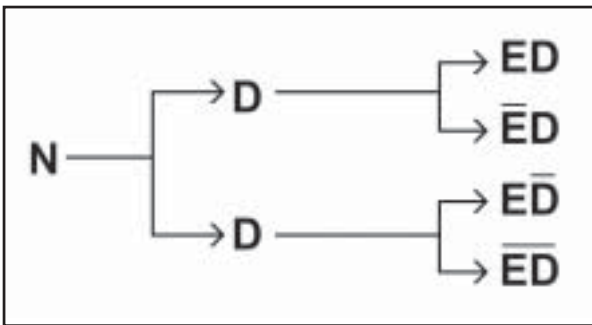


Figura 2

Estudo de caso-controle (adaptado de Streiner DL, et al. 1989).

1.4 Estudo de coorte (seguimento)

O estudo de coorte tem como principal característica o fato de os indivíduos avaliados no estudo serem estratificados em expostos (ou tratados) e não-expostos (ou não-tratados) com base na história pregressa, seguidos por um período para avaliar quantos em cada grupo desenvolveram uma doença particular ou um resultado clínico.

Todos os indivíduos não são portadores da doença analisada no início do estudo, e só apresentam diferenças em relação ao grau de exposição a um potencial fator (protetor ou causador) da doença, sendo comparados em relação à incidência (número de casos novos no decorrer do estudo) da doença em cada grupo. Em relação à coleta de dados, esta pode ser prospectiva ou retrospectiva. Quando tanto a exposição quanto a doença são trazidas através

de registros (ex: o prontuário), o estudo é descrito como coorte retrospectiva, seguimento retrospectivo ou coorte histórico. Os custos de um estudo coorte retrospectivo são menores do que um coorte prospectivo (Figura 3).

No estudo de coorte o tratamento é oferecido a todos os pacientes, os quais não ficam sujeitos a riscos potenciais, como ocorre em um estudo experimental; também os pacientes podem ser pareados para possíveis e potenciais fatores de confusão. Quando um estudo de coorte é prospectivo, os critérios de inclusão, de exclusão e os resultados clínicos podem ser padronizados. Pelo acompanhamento da população pode-se estabelecer a temporalidade (determinar o tempo necessário entre a exposição e a ocorrência da doença), bem como a direção dos eventos.

Atingir o controle pode ser difícil se o tratamento for relativamente difundido ou se a maioria dos indivíduos tiver sido exposta, podendo ainda esta exposição estar relacionada a outros fatores não conhecidos que, por sua vez, podem estar correlacionados com o resultado clínico (fatores de confusão). Outros problemas como a difícil obtenção da condição cega entre pacientes e pesquisadores, o alto custo e, no caso de doenças raras, a necessidade de maior seguimento e tamanho da amostra, tornam esta metodologia de difícil realização.¹⁻⁴

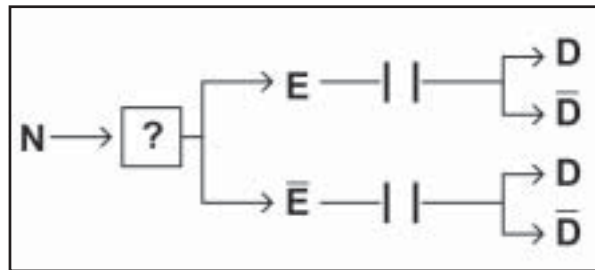


Figura 3

Estudo de coorte (adaptado de Streiner DL, et al. 1989)

2 Estratégias experimentais

As estratégias experimentais são aquelas em que o investigador tem o controle da intervenção, podendo determinar os grupos, ou seja, designar de forma aleatória ou randomizada a intervenção a ser utilizada nos indivíduos em estudo. Estas estratégias são muito utilizadas em estudos que avaliam terapias ou métodos intervencionistas (angioplastia, cirurgia, etc), e, devido ao controle, eles estão menos sujeitos a vieses que comprometem a sua validade.

2.1 Estudo controlado randomizado

Conforme já mencionado, a indicação de pacientes para o grupo de tratamento ou exposição encontra-se sob o controle do investigador. Os pacientes serão designados de maneira randomizada para qualquer uma das intervenções em estudo. Ambos os grupos são seguidos por um período de tempo específico e analisados em termos de resultados clínicos definidos pelo protocolo do estudo (exemplo: óbito, reinfarto, hospitalização por insuficiência cardíaca, etc) (Figura 4).

O estudo controlado randomizado apresenta como vantagens de utilização: maior probabilidade de comparação, pois os fatores de confusão encontram-se provavelmente balanceados entre os grupos; maior probabilidade de o pesquisador e as pessoas envolvidas no estudo estarem sob a condição cega (o que diminui o viés de seleção); a vinculação da análise estatística ao princípio da randomização permite uma avaliação rigorosa do efeito de uma droga versus placebo ou outra droga em um grupo precisamente definido (exemplo: infarto agudo do miocárdio dentro das primeiras 12h de início dos sintomas, em pacientes com mais de 50 anos de idade). O planejamento do estudo deve ser prospectivo, o que erradica potenciais vieses, possibilitando a sua utilização em revisões sistemáticas ou em meta-análises.

Pelas características apresentadas, o estudo controlado randomizado gera mais consumo de recursos e tempo; os pacientes que concordam em

participar do estudo não são, necessariamente, representativos da população. Existe ainda um problema ético relativo ao fato de um tratamento potencialmente efetivo não ser administrado a alguns pacientes, entretanto, desde que existam dúvidas quanto à eficácia de um tratamento, a melhor maneira de esclarecer e confirmar as sugestões promissoras é a comprovação científica através da utilização desse estudo. Em alguns casos existe dificuldade em randomizar todos os pacientes que preenchem os critérios de inclusão e em aplicar a condição cega para os investigadores.¹⁻⁴

Em algumas situações, o uso do estudo controlado randomizado com objetivos substitutos em vez de objetivos clínicos relevantes pode gerar resultados positivos sem reflexo potencial para o paciente; preferencialmente, devem ser utilizados sempre estudos que contemplem resultados clínicos (ex: óbito, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica, etc).

2.2 Estudo randomizado cruzado

Nesse estudo, cada paciente recebe tratamento ativo e controle de maneira randomizada, seguido por um período de *wash-out*, sem nenhum tratamento. Como todos os pacientes receberão tratamento ativo e controle, esta estratégia permite que os pacientes sejam controles de si mesmos (Figura 5).

Suas possíveis vantagens são: os pacientes são seus próprios controles, reduzindo assim a variância e

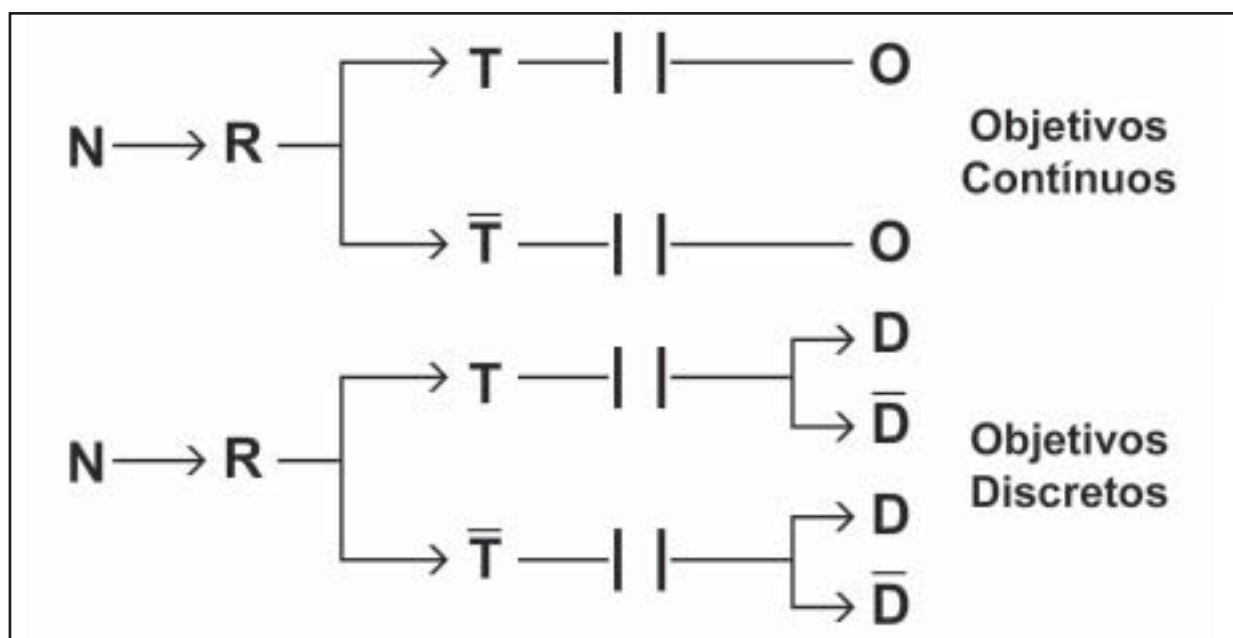


Figura 4
Estudo clínico randomizado (adaptado de Streiner DL, et al. 1989)

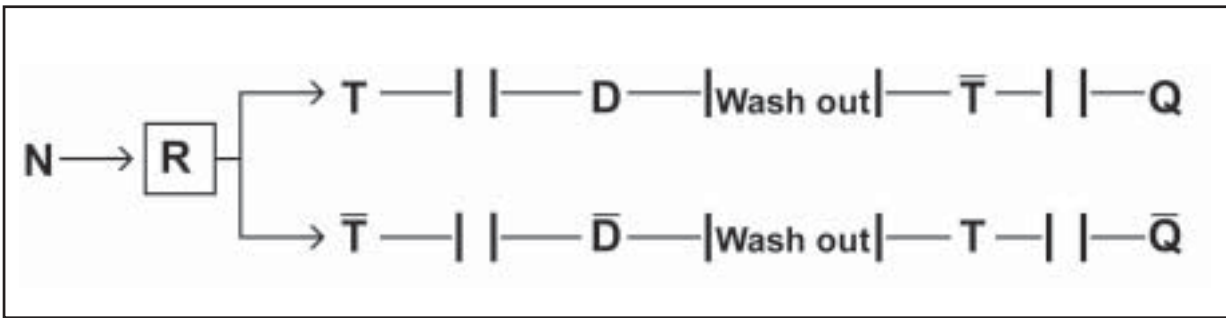


Figura 5

Estudo randomizado cruzado (adaptado de Streiner DL, et al. 1989)

conseqüentemente o tamanho da amostra (menos pacientes do que em um estudo controlado randomizado); todos os pacientes recebem tratamento ativo e placebo pelo menos por um período; os testes estatísticos assumindo designação randomizada podem ser utilizados e a condição cega do pesquisador e do pessoal envolvido no estudo pode ser estabelecida.

As desvantagens que se apresentam são: os pacientes que respondem ao tratamento são retirados do grupo placebo ou tratamento para prosseguimento do estudo; o período de eliminação do efeito da droga pode ser relativamente longo, durante o qual paciente receberia placebo; não pode ser utilizado se o tratamento apresentar qualquer efeito permanente (por exemplo: programas educacionais, fisioterapia, ou terapia comportamental)^{1-3,6}.

Considerações finais

A escolha da estratégia de pesquisa clínica depende basicamente da questão enunciada. Várias estratégias são possíveis e factíveis, contudo, ao se escolher aquela considerada de qualidade, de evidência científica mais forte, sólida, confiável e robusta (que permita menos alternativas explanatórias para os resultados obtidos) obter-se-á a melhor alocação de tempo, de recursos e resultados mais aproveitáveis do ponto de vista clínico.

Referências bibliográficas

1. Streiner DL, Norman GR, Blum HM. PDQ Epidemiology. Toronto: BC Decher; 1989:45-52.
2. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências e avaliação crítica da literatura cardiológica: princípios de epidemiologia clínica aplicados à Cardiologia. Rev SOCESP 1996;6:241-59.
3. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology - The Essentials. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:208-27.
4. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston: Little, Brown; 1986:51-76.
5. Kitching A, Sackett D, Yusuf S. Approaches to evaluating evidence. Evidence Based Cardiology. London: BMJ Books; 1998:3-23.
6. Friedland D J (org.). Evidence -based Medicine. A framework for clinical practice. London: Appleton & Lange 1998.