



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

"Strategies for dealing with Missing data in clinical trials: From design to Analysis"

Dziura JD et al.
Yale J Biol Med. 2013 September 86 (3): 343-358.

Apresentação: Biól. Andréia Rocha

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

INTRODUÇÃO

Ciência ⇒ melhor evidência disponível

- revisões sistemáticas;
- estudos experimentais;
- pesquisa observacional.

- A ausência de dados está sempre presente nos diversos designs da pesquisa médica, mesmo nos **ensaios clínicos randomizados** (*randomized controlled trials* – RCT), que são considerados o padrão-ouro para a avaliação de uma relação de causalidade direta entre uma intervenção e o desfecho.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

A **randomização** (Ronald A. Fisher, 1924) protege contra o viés de seleção, equalizando as características conhecidas e desconhecidas entre grupos de intervenção (*distribuição ao acaso*).

Entretanto...

... a randomização, por si só, não é suficiente para proporcionar imparcialidade na comparação de intervenções.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Dois requisitos adicionais para um estudo imparcial são:

1. A comparação das intervenções sem o viés da ausência de dados de pacientes randomizados;
2. Avaliação de resultados ser obtida de forma semelhante e imparcial para todos os pacientes.


 Para assegurar este equilíbrio, são comumente utilizados a **padronização das avaliações** dos participantes (POP, treinamento da equipe) e o **mascaramento** da intervenção.

Apesar dos esforços para minimizar a ausência de dados através do design do estudo, é provável a ocorrência na maioria dos RCTs.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Em uma análise *Intenção-de-Tratar* (ITT), todos os participantes randomizados têm resultados avaliados e são analisados no grupo em que foram randomizados;
- É considerado o critério mais adequado para a avaliação da utilidade de uma nova terapia;
- Quando os participantes abandonam o estudo (*drop out*) ou não comparecem às visitas (esquecimento, por ex.), produzindo ausência de dados, **a capacidade de realizar uma análise ITT e tirar conclusões sobre uma relação de causalidade é comprometida.**



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Por quase um século, os cientistas vêm lidando com a ausência de dados em pesquisa, deletando ou arbitrariamente preenchendo-os;
- Estas técnicas são propensas ao viés, na medida em que os resultados do estudo não possuem sentido, mas eles continuam a ser utilizados.
- Durante os últimos 25 anos, grandes avanços têm sido alcançados no desenvolvimento de técnicas analíticas para avaliar os efeitos causais na ausência de dados:
 - **Ponderação pela Probabilidade Inversa;**
 - **Imputação múltipla;**
 - **Análise baseada em probabilidade.**



unidade de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Estas técnicas melhoram bastante o rigor em relação aos métodos que anteriormente dominavam o panorama dos RCT. Ex.: última observação realizada;
- Ainda assim, é importante entender que estes métodos são ferramentas em vez de soluções.
- As conclusões retiradas dos ensaios clínicos com dados ausentes podem variar de acordo com as hipóteses adotadas e o método analítico escolhido.



unidade de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- O *National Research Council* (NRC) divulgou orientações sobre o manuseio de dados ausentes em ensaios clínicos, através de uma abordagem mais baseada no desenho do estudo e na análise com foco em dois pontos críticos:
 1. Um projeto cuidadoso e condutas que limitem a quantidade de dados perdidos;
 2. Análise que faça uso de todas as informações sobre todos os participantes randomizados, com atenção aos pressupostos efeitos do tratamento subjacentes à natureza dos dados faltantes;



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

OBJETIVO

- Fornecer uma visão não-técnica das **consequências da falta de dados** (exemplo do viés da análise incorreta de dados ausentes; vantagens / desvantagens das estratégias analíticas disponíveis.)
- Apontar **mecanismos** para que o tratamento se estenda além das estratégias analíticas normalmente utilizadas, incluindo as fases de desenho, planejamento e condução.

 Necessidade de uma mudança de paradigma na maneira como os estudos são gerenciados, com foco na prevenção da falta de dados.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

TIPOS DE DADOS FALTANTES E EXEMPLOS ANALÍTICOS

- Ao planejar um estudo, conduzir uma análise ou realizar uma revisão crítica dos resultados dos estudos, é necessário questionar como os dados que faltam foram gerados:

Determinadas respostas estão mais susceptíveis a serem ausentes?

Little e Rubin, 2002, identificaram três categorias para classificar como os dados faltantes são gerados:

- **Missing Completely at Random (MCAR);**
- **Missing at Random (MAR);**
- **Missing Not at Random (MNAR).**



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Completely at Random (MCAR)

- A probabilidade da falta de dados não está relacionada a quaisquer variáveis observadas ou não observadas;
- A causa que levou aos dados faltantes é um evento aleatório (Veroneze R, 2011);
- A probabilidade da ausência de dados é igual para qualquer sujeito do estudo (independentemente do tratamento recebido, da gravidade da doença, etc). Consequentemente, o efeito médio do tratamento será o mesmo em pacientes com e sem os dados faltantes.

Ex.: Deixar cair um tubo de ensaio de um laboratório ou uma falha de equipamento podem levar à falta de dados. Como esta é a mesma probabilidade de ocorrer em qualquer sujeito do estudo, representa um processo completamente aleatório.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Completely at Random (MCAR)

Table 2. MCAR Example: Results from a hypothetical clinical trial evaluating the effect of treatment on improvement in body fat (Outcome).

a. Results from the whole study population.

Treatment	Outcome		
	Y	N	
A	30	10	40
B	20	20	40
	50	30	80

- Risk Ratio=(30/40)/(20/40)=1.5
- SE(Ln(RR))=0.18
- 95% CI =1.05,2.15
- Chi-Square=5.33 P=0.02

b. Results from completers following 30% missing data from a Missing Completely At Random Mechanism (MCAR)*.

Treatment	Outcome		
	Y	N	
A	21	7	28
B	14	14	28
	35	21	56

- Risk Ratio=(21/28)/(14/28)=1.5
- SE(Ln(RR))=0.22
- 95% CI =0.98,2.30
- Chi-Square=3.73 P=0.053

*Each cell from Table 2a is multiplied by 70% to obtain 30% missing data from an MCAR mechanism in Table 2b.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Completely at Random (MCAR)

- No exemplo ilustrado, a análise não resultou numa estimativa tendenciosa da diferença do tratamento na ausência de dados resultantes de um mecanismo MCAR;

No entanto...

... Observou-se uma perda de precisão na estimativa da diferença de tratamento (maiores desvios padrão e limites de confiança mais amplos), bem como uma perda de potência no teste de significância.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing at Random (MAR)

- Os dados faltantes são causados por alguma variável observada, disponível para análise e correlacionada com a variável que possui dados faltantes (Veroneze R, 2011);

- Se o *drop out* em um estudo clínico é mais provável para os homens em comparação com as mulheres, mas todos os homens e todas as mulheres têm a mesma chance de *drop out*, o mecanismo de dados faltantes é MAR;

- Outros exemplos do mecanismo MAR são ausências de dados causadas por características do desenho do estudo (ex.: fornecimento de terapia de resgate quando as condições não são suficientemente controlados de acordo com os critérios do protocolo), *drop out* baseados em efeitos colaterais, ausência de eficácia, etc.

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing at Random (MAR)

Table 3. MAR example: Results from a hypothetical clinical trial evaluating the effect of treatment on improvement in body fat (Outcome).

a. Results from the whole study population.

Men		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	225	75	300	• Outcome in A = $225/300 = 0.75$
B	150	150	300	• Outcome in B = $150/300 = 0.50$
	375	225	600	• Risk Ratio = 1.5

Women		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	90	210	300	• Outcome in A = $90/300 = 0.30$
B	60	240	300	• Outcome in B = $60/300 = 0.20$
	150	450	600	• Risk Ratio = 1.5

Total		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	315	285	600	• Outcome in A = $315/600 = 0.525$
B	210	390	600	• Outcome in B = $210/600 = 0.35$
	525	675	1200	• Risk Ratio = 1.5
				• 95% CI = 1.31, 1.71
				• Mantel Haenszel RR = 1.5
				• 95% CI = 1.33, 1.70

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing at Random (MAR)

- Suponhamos que a probabilidade de ter dados faltantes era dependente da combinação do tratamento e sexo (um mecanismo MAR).

- Por exemplo, no final do estudo, tinham dados ausente:

- 20 % dos homens no tratamento de A;
- 20 % dos homens no tratamento B;
- 10 por cento de mulheres no tratamento A;
- 55 por cento de mulheres em tratamento B.

Note que as taxas de dados faltantes são dependentes dos dados observados, mas não dos desfechos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing at Random (MAR)

b. Results from completers following missing data from a Missing At Random Mechanism (MAR)*.

Men		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	180	60	240	• Outcome in A = 180/240 = 0.75
B	120	120	240	• Outcome in B = 120/240 = 0.50
	300	180	480	• Risk Ratio = 1.5

Women		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	81	189	270	• Outcome in A = 81/270 = 0.30
B	27	108	135	• Outcome in B = 27/135 = 0.20
	108	360	405	• Risk Ratio = 1.5

Total		Outcome		
Treatment	Y	N		
A	261	249	510	• Outcome in A = 261/510 = 0.51
B	147	228	375	• Outcome in B = 147/375 = 0.39
	408	477	885	• Risk Ratio = 1.31
				• 95% CI = 1.12, 1.52
				• Mantel Haenszel RR = 1.5
				• 95% CI = 1.30, 1.73

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Not at Random (MNAR)

- A probabilidade de dados faltantes depende dos dados não observados. Esta situação pode acontecer quando a causa dos dados faltantes numa variável é o próprio valor dela (Veroneze R, 2011);

- Por exemplo, em estudos que determinam o abuso de substâncias, com a abstinência como um desfecho, é comum que o *drop out* seja maior naqueles que têm uma recaída. O problema é naqueles que abandonam, o estado da recaída geralmente não é obtido.

- Neste caso, a probabilidade de ter os dados em falta é dependente dos dados não observados.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Not at Random (MNAR)

- Outro exemplo: considere um estudo que avalia tratamentos para reduzir o uso de cocaína, onde o desfecho é o nível de droga a partir de um teste urinário mensurado todas as Segundas-feiras pela manhã.

Os participantes que usam cocaína no fim de semana e não aparecem para o seu teste de urina, seria esperado que apresentassem níveis mais elevados de metabólitos de cocaína. Assim, a probabilidade dos dados serem perdidos está diretamente relacionada com o nível de cocaína não observado.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Missing Not at Random (MNAR)

Table 4. MNAR example: Results from a hypothetical clinical trial evaluating the effect of treatment on improvement in body fat.

a. Results from the whole study population.

Treatment	Outcome			
	Y	N		
A	315	285	600	<ul style="list-style-type: none"> • Risk Ratio=(315/600)/(210/600)=1.5 • 95% CI =1.31, 1.71 • Chi-Square=37.3 P<0.001
B	210	390	600	
	525	675	1200	

b. Results from completers following missing data from a Missing Not At Random Mechanism*.

Treatment	Outcome			
	Y	N		
A	189	285	474	<ul style="list-style-type: none"> • Risk Ratio=(189/474)/(210/444)=0.84 • 95% CI =0.73, 0.98 • Chi-Square=5.14 P=0.02
B	210	234	444	
	399	519	918	

*Probabilities of missing are dependent on the treatment and outcome to mimic an MNAR mechanism
 Probability Missing for Outcome "Y" in Trt A = 0.40
 Probability Missing for Outcome "N" in Trt A = 0.00
 Probability Missing for Outcome "Y" in Trt B = 0.00
 Probability Missing for Outcome "N" in Trt B = 0.40

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Tabela 2.1: Mesclando os sistemas de classificação para dados faltantes.

	MCAR	MAR	MNAR
Variável (Item)	Sujeitos omitem respostas aleatoriamente	Sujeitos omitem respostas que podem ser conseguidas por outras respostas	Sujeitos não respondem itens indiscriminadamente
Indivíduos ou sujeitos	Faltam dados de sujeitos aleatoriamente	Faltam dados de sujeitos, mas que são relacionados com os dados demográficos disponíveis	Faltam dados de sujeitos e são relacionados com os dados demográficos não medidos
Ocasões	Sujeitos aleatoriamente não se apresentam na sessão	Sujeitos que se desempenham mal na sessão anterior, não se apresentam na sessão seguinte	Sujeitos que estão se desempenhando mal na sessão atual, deixam de participar

Fonte: MCKNIGHT *et al.*, 2007.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

LIDANDO COM OS DADOS AUSENTES

MCAR e MAR são denominados mecanismos *ignoráveis*;

- seus efeitos nos modelos estatísticos estão disponíveis para o analista de dados;
- MCAR: estimação dos parâmetros de maneira aleatória;
- MAR: pode ser modelado através dos dados observados da matriz;

MNAR é denominado mecanismo *não-ignorável*

- não há nenhuma informação dentro do conjunto de dados que permita modelar e compreender a maneira com que os dados faltantes aconteceram;
- efeito desconhecido e potencialmente perigoso.

(GRAHAM, 2009; MCKNIGHT *et al.*, 2007)

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Diagnosticar o mecanismo ajuda o pesquisador e o analista de dados a entender a natureza dos dados faltantes e o potencial impacto nos resultados dos estudos e em suas interpretações (MCKNIGHT et al, 2007).

- Os mecanismos e as abordagens analíticas para lidar com dados faltantes se enquadram em quatro estratégias gerais:

1. Usar somente os dados dos participantes que completaram o estudo, sem os dados faltantes (PP);
2. Usar todos os dados disponíveis;
3. Imputar valores para os dados faltantes e analisar com os métodos de caso completo;
4. Desenvolver um modelo para os dados que inclua um modelo para o processo dos dados faltantes;



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

ABORDAGENS COMUNS

➤ Análise de Caso Completo

- Realizada apenas naqueles indivíduos com um conjunto completo de dados sobre os resultados observados;

- Indivíduos com quaisquer dados em falta são excluídos da análise e são utilizados métodos estatísticos típicos (qui-quadrado, teste-t, análise de variância, regressão) sobre o conjunto reduzido de observações;

- Para fornecer uma avaliação imparcial do efeito da intervenção, é necessária a hipótese de que os participantes que completaram são uma amostra aleatória da amostra do estudo completo (ou seja, MCAR)



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Vantagens:

- Simplicidade computacional em que os testes estatísticos são conduzidos;
- Quando os dados faltantes são aleatórios (MCAR), as estimativas de diferenças de tratamento são imparciais.

Desvantagens:

- Perda de poder estatístico e de precisão na estimativa do efeito do tratamento por conta do tamanho reduzido da amostra;
- Frequente suposição de MCAR;
- Quando os dados em falta não são MCAR, a estimativa do efeito da intervenção será tendenciosa.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

➤ **Imputação Simples**

- Cria um conjunto completo de dados de todos os pacientes randomizados por meio de uma regra para definir as respostas que faltam a um valor.
- Há várias formas de imputação simples, como a Última Observação Realizada (LOCF), Pior Observação Realizada e imputação por média simples e condicional (ou regressão).

NRC: " Última Observação Realizada " não deve ser usado como abordagem analítica primária a menos que os pressupostos que fundamentam esses métodos sejam cientificamente justificado.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

ABORDAGENS ACEITÁVEIS EM MAR

➤ **Ponderação pela Probabilidade Inversa**

- Método realizado a partir de uma observação amostral da pesquisa, onde as respostas dos participantes da pesquisa são ponderadas para avaliar as probabilidades desiguais de seleção.
- O peso da observação para cada participante é o inverso da sua probabilidade de seleção: aqueles com menor probabilidade de seleção tem um peso maior na análise. Cada observação aumenta/diminui sua contribuição para a estimativa final.
- Para obter os erros padrão válidos e os intervalos de confiança, são necessários softwares especializados (SUDAAN, SAS e STATA).



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

➤ Imputação múltipla

- Subestima a variabilidade (baixando artificialmente os valores de p), tratando os valores observados e imputados da mesma maneira, apesar da incerteza quanto aos valores imputados.
- Faz essa correção gerando um conjunto completo de dados, cada um com os valores observados e os diferentes valores plausíveis imputados para cada observação faltante. O conjunto completo de dados é analisado utilizando métodos usuais e os resultados são, então, combinados através de análises.
- Análise baseada em probabilidade.


 UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

➤ Análise baseada em probabilidade

- Estimacão por máxima verossimilhança  um método de estimacão comum nas estatísticas condicionadas à encontrar estimativas das diferenças de tratamento que maximizam a probabilidade dos dados observados.

Mecanismo MNAR

- A abordagem adequada para a manipulao de dados não-ignoráveis (MNAR) requer a modelagem conjunta do resultado, juntamente com o mecanismo de dados em falta.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS


 UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Ex.: Suspeitamos que a recaída tenha levado à falta de dados em um estudo de tratamento para abuso de substâncias, mas é pouco provável que todos os dados em falta seja o resultado de uma recaída.

- Para realizar uma análise MNAR, é necessário especificar a força desta relao, ou seja, qual é a probabilidade de recaída em pacientes com dados em falta?

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

QUANDO A AUSÊNCIA DE DADOS É DEMAIS?

- A proporção dos dados faltantes por si só não é suficiente para indicar a validade do estudo, mas estudos com dados ausentes mínimos são mais propensos a produzir conclusões válidas;

- Schulz e Grimes: perdas de acompanhamento inferior a **5%**, normalmente têm pouco impacto na validade do estudo, enquanto que perdas superiores a **20 %** levantam questionamentos sobre a validade do estudo (regra de ouro).

- O viés resultante a partir de dados ausentes também depende do mecanismo de dados faltantes e do método analítico.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

ABORDAGENS PRÁTICAS PARA MINIMIZAR OS DADOS EM FALTA

Table 5. Approaches to handling and preventing missing data during trial design, planning, conduct and analysis.

	Design Stage
<ul style="list-style-type: none"> Anticipate Expected Missing Data Methods to Encourage Participant Retention 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estimate the expected amount of missing data and likely reasons for it. 2. Account for missing data in the sample size calculations and develop a suitable pre-specified analytic plan. 3. Limit burden to participant by reducing required visits and amount of data collected. 4. Adopt data collection methods that don't require face to face visits. 5. Utilize run-in periods, ascertainable treatment outcomes, shorter follow-up periods, randomized withdrawal designs where appropriate. 6. Budget for monetary incentives for participants that are weighted toward study completion.
Planning Stage	
<ul style="list-style-type: none"> Study Documentation Informed Consent Study Sites Training Study Personnel Pilot Study 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Develop detailed study documentation in the form of manual of operations addressing all aspects of the study including screening procedures, training requirements, methods of communication, delivery of treatment, schedule and windows for assessments, and data collection/entry/editing procedures. 8. Develop an informed consent that distinguishes the difference between withdrawing from the treatment and withdrawing from the study. 9. Select study sites with strong track records for enrolling, following, and completing participants. 10. Adopt a reimbursement mechanism that encourages study completion. 11. Train/certify study personnel for participant enrollment, data collection, data entry, delivery of treatment, etc. prior to enrollment with re-certification throughout trial if necessary. 12. Highlight the continued collection of data in participants that are not adherent to treatment but remain in the study. 13. Test operational aspects of the trial (e.g., enrollment, retention, clarity of study manuals and data collection instruments, study burden on participants, randomization, treatment delivery).



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

Conduct Stage	
Create Monitoring Reports	14. Develop monitoring reports to regularly track amounts of missing data at the levels of the study site and study personnel.
Enhance Participant Contact	15. Keep track of reasons for withdrawal from the study or intervention.
Data Entry and Management	16. Utilize approaches to keep the study participants engaged in the study including incentives, visit reminders, newsletters, and intermittent phone calls to monitor status.
Communication	17. Outline procedures for contacting individuals with missed visits in manual of operations. Identify and intervene in participants that are likely to drop out.
	18. Timely data entry allows earlier detection of problems with missing data.
	19. Implement a verification process requiring fields to be checked for accuracy and all discrepancies resolved before data entry.
	20. Devise an efficient method of communication with study personnel for identifying and resolving unanticipated issues that arise during the study.
Analytic Stage	
Explore Missing Data	21. The amount of missing data, missing data patterns and variables associated with missingness will help to inform the primary and sensitivity analyses.
Use All Available Data	22. For primary analysis, use methods that make use of all available data such as multiple imputation or likelihood-based approaches. These methods make weaker assumptions about the missing data compared to complete case analysis.
	23. For primary analysis, avoid the use of ad-hoc solutions (e.g., last observation carried forward) as they make unreasonable assumptions about the mechanism that produced the missing data.
Perform sensitivity analysis	24. Use methods such as pattern mixture or selection models to examine robustness of conclusions to reasonable MNAR mechanisms.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

CONCLUSÕES

- Dados faltantes são comuns em ensaios clínicos;
- Recomendações propostas para operacionalizar a análise diante da ausência de dados:
 - Na fase de desenho do estudo, os pesquisadores devem estimar os padrões de dados faltantes e as causas e considerar os métodos/desenhos que estimulem a permanência do participante;
 - Durante a fase de planejamento, é importante manter a documentação detalhada do estudo, realizar treinamento da equipe de estudo e testar os aspectos operacionais do estudo.



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

-Na fase de condução, é recomendado a monitorização regular dos dados faltantes e um maior contato com o participante.

- Métodos *ad hoc*, como análise de caso completo e última observação levada, não são defendidas como estratégias analíticas primárias;
- Como estratégia principal, é recomendado o uso de todos os dados disponíveis através de métodos como *imputação múltipla* e *análise baseada em probabilidade*. As *análises de sensibilidade* para o mecanismo MNAR são apropriados para avaliar a consistência das conclusões a partir de uma gama de condições.

• ITT X PP???



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

REFERÊNCIAS

Veroneze R. Tratamento de dados faltantes empregando biclusterização com imputação múltipla. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas. 2011.

Mcknight E, et al. Missing data: a gentle introduction. New York: The Guilford Press, 2007.

Graham W. Missing data analysis: making it work in the real world. The Annual Review Of Psychology, Pennsylvania, pp. 549-576, 2009.