

  
unidade de pesquisa clínica

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

---

**Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta colaboração Cochrane**




Alan P. V. de Carvalho, Valter Silva, Antonio Jose Grande

Diagn Tratamento. 2013; 18(1):38-44.


www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

Apresentação: Fernanda Bordignon Nunes

  
unidade de pesquisa clínica

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

---

 **Introdução**

**Validade de um estudo**

- ➔ INTERNA
- ➔ EXTERNA

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

## **Estudo Clínico Randomizado**

- Participantes alocados aleatoriamente no grupo intervenção e grupo controle.
- Considerado o PADRÃO OURO entre todos os métodos de investigação clínica.
- A amostra é selecionada a partir de uma condição clínica de interesse.

- Após a seleção dos participantes, esses serão divididos utilizando a randomização para dois grupos ou mais.
- Um grupo é chamado de EXPERIMENTAL e outro CONTROLE.
- Os participantes são acompanhados por determinado período de tempo em ambos os grupos e assim se avaliam os desfechos relacionados à doença problema.

### Slide 3

---

- I4** porque é capaz de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro para esclarecer uma relação causa-efeito entre dois eventos  
IVAN; 03/04/2014

**Apesar de ser o padrão ouro → Viés**

- Arbitrariedade dos investigadores na seleção da amostra e aferição das variáveis analisadas.

### **Viés ou Erro Sistemático**

*Qualquer tendenciosidade na coleta, análise dos dados, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz conclusões que sistematicamente tendem a se distanciar da verdade*

*Fletcher 2006*

- **Viés** é um erro sistemático produzido em uma pesquisa que resulta em uma estimativa incorreta da associação entre exposição e doença;
- A presença de **viés** pode ser uma explicação alternativa para a associação observada

- Geralmente é muito difícil ou mesmo impossível eliminar totalmente os viéses.
- Deve-se tentar minimizá-los e os investigadores e leitores de artigos científicos devem compreender os seus efeitos, para limitar uma interpretação e utilização errada dos resultados



- Os viéses devem ser diferenciados de erros aleatórios e confundimento.
- **Erros aleatórios** (ao acaso): valor de p ou intervalo de confiança de 95% - minimizar  
↑ tamanho da amostra.
- **Confundimento**: erro sistemático, mas não é o de nenhum erro metodológico durante a investigação, realidade falaciosa – minimizar através da randomização e cálculo dos resultados ajustados, através de regressão multivariada

## Viés de performance

- Ocorre quando o participante sabe que está exposto a certa terapia, quer ativa ou inativa

## Viés de detecção ou diagnóstico

- Ocorre quando a exposição condiciona uma maior probabilidade de detecção da doença já existente, dando a falsa ideia que a origina.

**Ex. maior detecção de neoplasias prostáticas em doentes com prostatite e neoplasia renal pode ser explicada por esse viés, uma vez que seriam submetidos a mais testes de PSA e toque retal.**

## Viés de Seleção

- Limitações do desenho de estudo - seleção dos indivíduos - que resulta em uma "não comparabilidade" entre os grupos.

**mais chance de serem selecionados em uma amostra:**

- amostragem
- auto-seleção (viés do voluntariado)
- perdas (proporção de não-respostas)
- admissão (serviços de saúde),afiliação
- prevalência (ou prevalência/incidência)

**Circunstâncias que favorecem a presença de viés de seleção**

- I- Os indivíduos do estudo são provenientes de populações diferentes.
- II-A identificação/seleção dos indivíduos depende, de alguma maneira, do outro eixo da associação: exposição  
doença



- A saúde baseada em evidências é uma ciência em movimento que visa reduzir as incertezas para a tomada de decisão.
- Um profissional qualificado e atualizado não apenas necessita do domínio das ferramentas que estão disponíveis atualmente
- Precisa um olhar crítico sobre o que é publicado, para que assim possa confiar ou não nas informações que está se deparando.

### **CATEGORIZAÇÃO GERAL DOS ERROS SISTEMÁTICOS**

- Depende da situação - **etapa da pesquisa** - que originou o viés

- Assim, um dos passos essenciais para a prática da saúde baseada em evidências é a avaliação da qualidade metodológica dos estudos.
- Para isso é necessário :
  - **saber onde e como procurar os vieses presentes nos estudos,**
  - **o que pode ser feito,**
  - **determinar se o viés realmente está presente e qual é o seu tamanho,**
  - **se são capazes de comprometer a integridade dos resultados/conclusões apresentadas**

## Planejar para prevenir...

**Coorte** - os grupos de expostos e não expostos são similares em tudo, exceto em relação à exposição que se quer estudar?

**Caso-controle** - os casos e os controles são similares exceto em relação a presença da doença?

**Ensaio Clínico** - os indivíduos foram alocados para os grupos de tratamento e não tratamento de forma aleatória?

## Controle efetivo

- **Randomização**: reduzir o viés de seleção
- **Cego, duplo-cego (até triplo cego)**: reduzir o viés de aferição
- **Uso de placebo**: reduzir viés de aferição
- **Ensaio tipo cruzados** ( o mesmo indivíduo participa do grupo de intervenção e do grupo controle em momentos diferentes)

## Objetivos

- *Descrever o método utilizado para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados de acordo com os critérios da Colaboração Cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas de intervenção.*

## Material e Métodos

- Estudo descritivo, em que foi utilizado como fonte de informação o Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção, versão 5.1.0, para descrição e detalhamento das peculiaridades da atual ferramenta utilizada para revisões sistemáticas Cochrane.

- O manual encontra-se disponível no programa Review Manager (RevMan), criado para o desenvolvimento e manutenção de Revisões sistemáticas, disponível em (<http://ims.cochrane.org/revman/download>) e pode ser acessado online gratuitamente pelo site (<http://www.cochrane-handbook.org/>).



## Resultados



- A recomendação atual da Colaboração Cochrane é o uso de uma ferramenta em que se utiliza uma avaliação baseada em domínios, ou seja, uma avaliação crítica é feita de forma separada para diferentes aspectos do risco de viés desse tipo de estudo.
- Foi desenvolvida entre 2005 a 2007 por um grupo de metodologistas, editores e autores de revisão sistemática.

- É uma ferramenta composta de duas partes, em que estão contidos sete domínios:

- **geração de seqüência aleatória,**
- **ocultação da alocação,**
- **cegamento de participantes e profissionais,**
- **cegamento de avaliadores de desfecho,**
- **desfechos incompletos,**
- **relato de desfecho seletivo e**
- **outras fontes de vieses.**





- A primeira parte refere-se à descrição do que foi relatado no estudo que está sendo avaliado, em detalhes suficientes para que o julgamento seja feito com base nessas informações.
- A segunda parte é o julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados, que podem ser classificados em três categorias: baixo, alto, ou risco incerto.

- Os domínios geração da seqüência aleatória, ocultação de alocação e relato de desfecho seletivo devem ser considerados em um único julgamento para cada estudo.

Já para os domínios de

- **cegamento dos participantes e profissionais,**
- **cegamento de avaliadores de desfechos e**
- **desfechos incompletos,**

dois ou mais julgamentos podem ser utilizados, pois os julgamentos precisam ser feitos separadamente para diferentes desfechos ou para o mesmo desfecho em diferentes momentos.

- Uma alternativa para limitar o número de questões para os domínios é agrupar os desfechos em subjetivos e objetivos para avaliar o cegamento de avaliadores de desfecho.
- E, para desfechos incompletos , subdividir em desfechos relatados em 6 meses e desfechos relatados em 12 meses.

- O suporte para o julgamento de cada domínio é um sumário no qual o julgamento para o risco de viés poderá ser baseado e trará transparência para o julgamento de todos os domínios.
- O suporte para o julgamento geralmente é obtido de um único artigo de um estudo publicado, mas pode ser obtido por uma mistura de artigos advindos de um único estudo, protocolo, comentários sobre o estudo e contato direto com o investigador

- De forma adicional, um comentário sobre o que foi obtido pode ser feito. Quando não houver nenhuma informação relacionada a algum domínio, esse fato deve ser exposto.
- Com esse programa pode-se criar figuras para sumarizar o julgamento do risco de viés dos ensaios clínicos em uma revisão sistemática.

- Para fazer um julgamento geral do risco de viés de um único ensaio clínico para um determinado desfecho (ex: dor) devemos selecionar os principais domínios relacionados ao desfecho e julgar como alto risco de viés incerto e baixo risco de viés.

- Para determinar o risco de viés em um desfecho único com relação a todos os estudos que analisaram aquele desfecho (no caso de metanálise), julga-se :
  - **baixo risco de viés** (se a maior parte da informação for de estudos classificados como baixo risco de viés),
  - **incerto** (maior parte dos estudos for de baixo risco ou incertos),
  - **alto risco** (se a proporção de alto risco é suficiente para afetar a interpretação dos resultados).



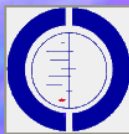


Tabela 1. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados


Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>Tabela de números randômicos;            Geração de números randômicos por computador;            Arremesso de moeda;            Embaralhamento de cartões ou envelopes;            Jogando dados;            Sorteio;            Minimização.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;            Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;            Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;            Alocação pelo julgamento do profissional;            Alocação pela preferência do participante;            Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;            Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>
1. Geração da sequência aleatória		




Tabela 1. Continuação

Viés de seleção	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>Ocultação de alocação por uma central;            Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;            Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);            Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);            Alternância ou rotação;            Data de nascimento;            Número de prontuário;            Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>
2. Ocultação de alocação		






Viés de performance	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
<b>3. Cegamento de participantes e profissionais</b>		
Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)		




Viés de detecção	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;</p> <p>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
<b>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</b>		
Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)		




**Tabela 1. Continuação**


Viés de atrito	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descrever se houve reinclusão de algum participante.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos;</p> <p>Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;</p> <p>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;</p> <p>Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>"As-treated" análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
<b>5. Desfechos incompletos</b>		
Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)		



Viés de relato	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</p> <p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
<b>6. Relato de desfecho seletivo</b>		

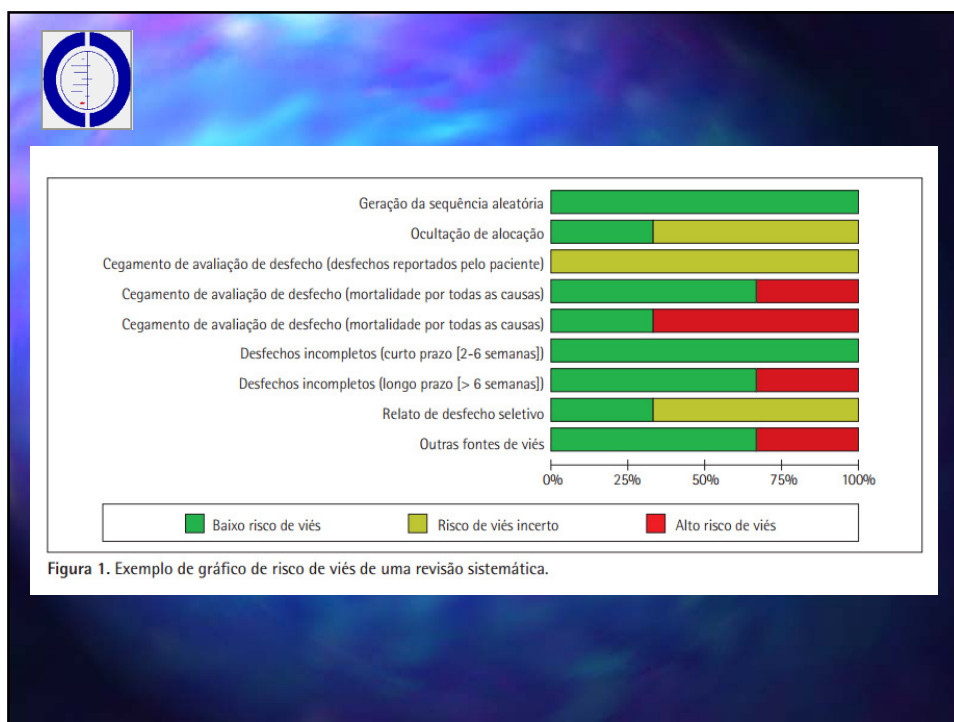


Outros vieses	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.	<p><b>Baixo risco de viés:</b></p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p><b>Alto risco de viés:</b></p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou foi alegado como fraudulento;</p> <p>Teve algum outro problema.</p> <p><b>Risco de viés incerto:</b></p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>
7. Outras fontes de viés	Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	



**Tabela 2. Exemplos de suporte para o julgamento para o domínio geração da sequência aleatória e ocultação de alocação**

Domínio	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória	<p>Citação do estudo: "os pacientes foram alocados de forma randômica"</p> <p>Comentário: provavelmente realizada de forma correta, pois estudos anteriores publicados pelo mesmo investigador descrevem de forma clara a geração da sequência aleatória.</p>
Geração da sequência aleatória	<p>Citação do estudo: "os pacientes foram alocados de forma randômica"</p> <p>Citação do e-mail: "randomização foi realizada de acordo com o dia de tratamento"</p> <p>Comentário: não foi randomizado.</p>
Ocultação de alocação	<p>Citação do e-mail: "foi gerada por computador pelo nosso estatístico"</p> <p>Comentário: não está claro se ocultação de alocação foi realizada de maneira apropriada. A resposta do autor não foi clara.</p>



- Se esses vieses não forem tratados devidamente
  - ✓ podem repercutir negativamente desde a tomada de decisão em saúde de forma errônea,
  - ✓ até a incorporação de novos tratamentos e tecnologias em âmbito nacional que poderão causar mais danos que benefício.





## Conclusão

- A recomendação da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados é que seja utilizada uma ferramenta baseada em sete domínios
- Esses domínios englobam a avaliação do viés de seleção, viés de performance, viés de atrito, viés de detecção, viés de relato e outros vieses.

- O julgamento é subjetivo, e cada desfecho deve ser julgado separadamente.
- A transparência do método utilizado para determinar o risco de viés garante
- reprodutibilidade no processo de julgamento dos autores de revisão sistemática Cochrane, o que repercute diretamente na qualidade das revisões sistemáticas.