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

Discussão do artigo "Opportunities and challenges of clinical research in the big-data era: from RCT to BCT"

Stephen D. Wang

J Thorac Dis 2013;5(6):721-723

Apresentação: Bióol. Andréia Rocha

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

INTRODUÇÃO

Principais tipos de estudos clínicos:

- estudo prospectivo,
- estudo retrospectivo,
- pesquisa translacional,
- estudo baseado em evidências.

• Tipo de estudo dominante: ensaio clínico prospectivo, controlado randomizado (RCT).

RCT: os participantes são divididos aleatoriamente em grupos que receberão diferentes intervenções, e depois os resultados serão comparados. Com um número suficiente de indivíduos recrutados, os estudos RCT podem garantir que todos os fatores de confusão conhecidos e desconhecidos tenham os mesmos efeitos sobre cada grupo.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

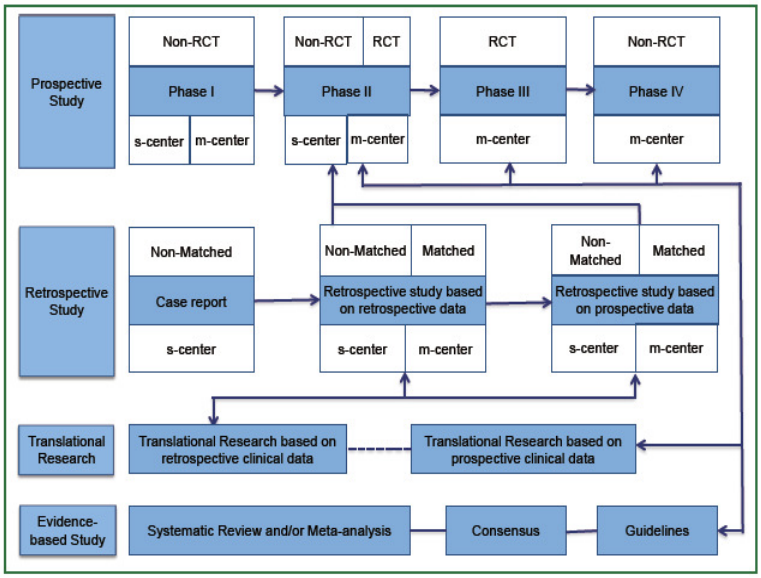

Figure 1. At the current stage, the main types of clinical research include prospective study, retrospective study, translational research, and evidence-based study. RCT, randomized controlled trial; s-center, single-center; m-center, multi-center.

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

RCT: Uma vez que o objetivo primário é definido, a maioria dos RCTs selecionam um indicador como o *endpoint* primário do estudo, o erro tipo I e erro tipo II, e então o tamanho da amostra é calculado. Com base nos resultados da pesquisa, os pesquisadores vão concluir se o resultado(s) esperado(s) foi(ram) alcançado(s).

Este desenho de estudo aparentemente "perfeito" expõe um problema comumente negligenciado: a análise estatística é geralmente baseada nas diferentes eficácias de diferentes intervenções previstas no início do estudo.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Ex.: Em um RCT para avaliar se a eficácia de um novo medicamento de quimioterapia é superior aos convencionais quando utilizado como tratamento de primeira linha para um câncer avançado, os pesquisadores costumam comparar a sobrevida global (*overall survival* - OS) entre dois grupos de pacientes administrados com diferentes terapias e depois tiram uma conclusão.

OS: A porcentagem de pessoas em um grupo de estudo ou de tratamento que ainda estão vivos em um determinado período de tempo depois de terem sido diagnosticados ou iniciaram o tratamento para uma doença, como o câncer.
Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Durante este processo, os pesquisadores tomam como certo que a intervenção prevista no início do estudo é o único fator variável a ser considerada e quaisquer intervenções subsequentes (por exemplo, tratamentos de segunda e terceira linha) não afetarão os desfechos (OS). Apesar de ter sido frequentemente relatado que determinadas intervenções subsequentes serão administradas ao longo do tratamento, elas não serão avaliadas na análise final.

Na verdade, os efeitos vitais das intervenções subsequentes sobre os desfechos têm sido repetidamente demonstrados. (ex.: a investigação confirmou que o tratamento de segunda linha pode melhorar o prognóstico).

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Mesmo sem evidência similar disponível, este fator não deve ser desprezado na análise estatística ou, pelo menos, seu efeito sobre os desfechos devem ser levados em consideração.

Infelizmente, a análise estatística atual é focada na relação entre os fatores basais e um resultado específico - tal análise não pode refletir de forma satisfatória a associação do tratamento de linha de base e de seus processos dinâmicos subsequentes (durante os quais inúmeros dados, conhecidos como *'big data'*, são produzidos) com os desfechos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Na maioria das vezes, os pacientes recebem múltiplas intervenções ...

Por que não usar diretamente a *progression-free survival* (PFS), como *endpoint* primário?

> PFS: tipo de "taxa de sobrevivência" que mensura o período de tempo durante e depois da medicação/tratamento em que a doença a ser tratada (geralmente o câncer) não piore.

Atualmente, uma solução "popular" é analisar se a PFS é um preditor independente da OS para uma população de pacientes específicos, com base em publicações anteriores: se sim, PFS, então, será usada como uma alternativa ideal para a OS.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

O problema permanece: é um método analítico científico válido?

Se as múltiplas intervenções (e seus avanços dinâmicos) de progressão da doença não são incorporadas na análise final, este método está longe de ser perfeito.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Portanto... análises mais cientificamente válidas das conclusões dos RCTs dependerá enormemente da análise científica de grandes dados.

Estamos diante da era de grandes dados, onde muitas ferramentas tornam-se disponíveis para análise de dados.

• Os RCTs irão manter sua "posição dominante?"

NÃO!!!

Espera-se que o *Big-data Clinical Trial* (BCT) irá redefinir o perfil da pesquisa clínica e tomar o lugar do RCT como o tipo de pesquisa dominante.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Big data: termo/conceito para um conjunto de dados tão grande e complexo que se torna difícil processar utilizando ferramentas de gerenciamento de banco de dados ou aplicações de processamento de dados tradicionais.

Captura > administração > armazenamento > busca > compartilhamento > transferência > análise > visualização.

Geração de informação adicional produzida a partir da análise de um grande conjunto de dados em comparação com conjuntos menores, permitindo encontrar correlações como tendências de negócios, prevenção de doenças, condições de tráfego da estrada em tempo real.

http://en.wikipedia.org/wiki/Big_data

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Atualmente, os RCTs são realizados em indivíduos altamente selecionados que são amostrados de uma população geral.

Embora há achados nestes indivíduos de uma pequena amostra que orientam o diagnóstico clínico e tratamento de uma amostra maior da população....

... a era dos "grandes dados" implica mais análises conduzidas na amostra geral e, portanto, a conclusão de acordo com resultados baseados em um cenário mais abrangente.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

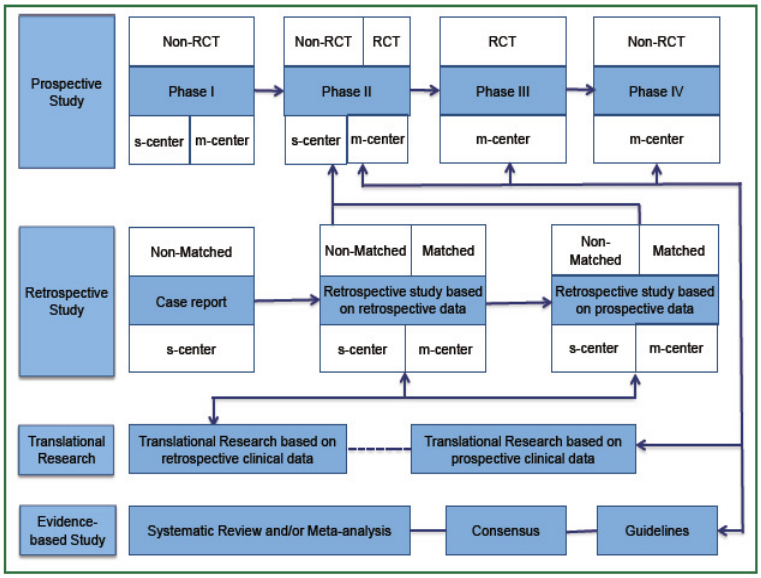

Figure 1. At the current stage, the main types of clinical research include prospective study, retrospective study, translational research, and evidence-based study. RCT, randomized controlled trial; s-center, single-center; m-center, multi-center.

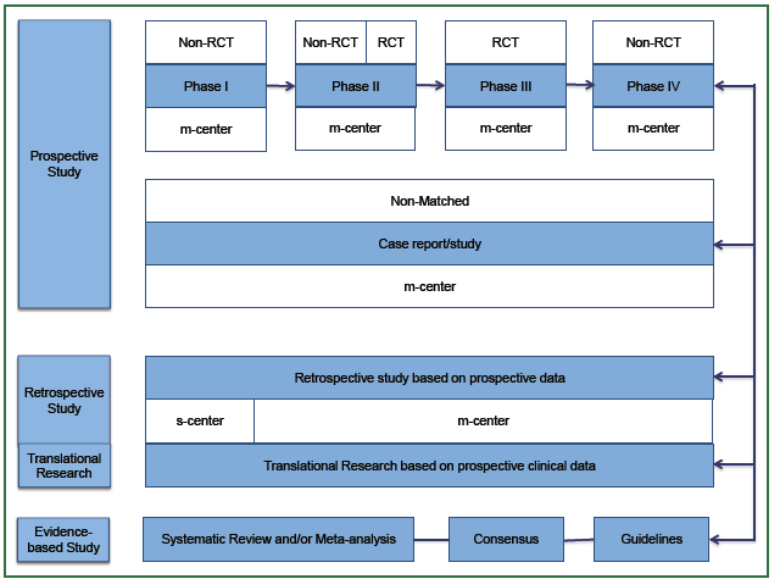

Figure 2. In the big-data era, the Big-data Clinical Trial (BCT) will reshape the profiles of clinical research and succeed as the dominating research type while RCT will take a back seat to play guiding role. RCT, randomized controlled trial; s-center, single-center; m-center, multi-center.

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

• Os RCTs irão desaparecer completamente?

Também **NÃO!**

Na era grande de dados, RCT desempenharão um papel orientador. Para um achado interessante de um RCT específico, os dados de uma grande amostra da população serão analisados para verificação antes de chegar a uma conclusão final.

Estudos baseados em 'estudo de caso' receberá mais atenção e será elevado a um novo nível. Muitas análises estatísticas serão baseadas em dados obtidos a partir de todo o processo de diagnóstico e tratamento de cada caso prospectivamente.

A qualidade da coleta de dados durante este processo irá afetar diretamente a confiabilidade do BCT.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

Na era de grandes dados, os mistérios de muitas doenças crônicas será revelado.

Ex: a pesquisa sobre hipertensão atualmente ainda está focada na eficácia de um agente anti-hipertensivo específico no controle da pressão arterial, ao passo que o chamado "controle" é baseado principalmente em medidas obtidas em vários momentos.

Com base nos valores desses 'pontos de medição', os investigadores associam a pressão arterial com um desfecho a longo prazo específico (ex.: acidente vascular cerebral) e então concluem que a droga A, em comparação com a droga B, pode controlar eficazmente a pressão sanguínea e reduzir a incidência de acidente vascular cerebral.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

No entanto, o controle ideal da pressão arterial, ao invés de depender das medições em vários 'pontos do tempo' a cada semana ou a cada mês, deve ser a manutenção de uma pressão arterial estável a cada dia, a cada hora, ou até mesmo a cada minuto.

A verificação desta hipótese, naturalmente, depende do futuro BCT.

Obviamente, BCT ainda terá de enfrentar muitos desafios:

- Definição do BCT;
- Direito de acesso aos dados;
- Arquitetura qualificada para um projeto de *big data*;
- Preparação para as ameaças/risco de *big data*.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

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

REFERÊNCIAS

Wang SD. Opportunities and challenges of clinical research in the big-data era: from RCT to BCT. J Thorac Dis 2013;5(6):721-723.

National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms [internet]. [capeturado 2014 Fev 18]. Disponível em: http://www.cancer.gov/dictionary.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS