

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

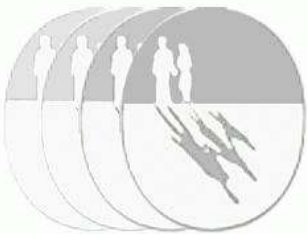
---

## **Evidence for Health Decision Making Beyond Randomized, Controlled Trials**

Thomas R. Frieden, M.D., M.P.H.

N Engl J Med 2017;377:465-75

Apresentação: Me. Natália Moreira Vieira

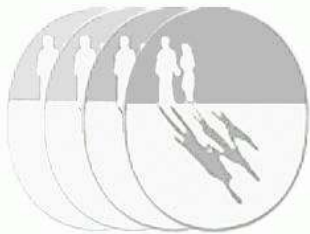


## Sobre o Autor

- Ex Diretor do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e Administrador da Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças (2009 a 2017)



Thomas R. Frieden, M.D., M.P.H.  
Fonte: [https://en.wikipedia.org/wiki/Tom\\_Frieden](https://en.wikipedia.org/wiki/Tom_Frieden)



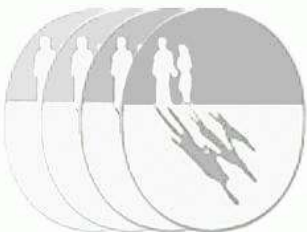
## Sobre a Revista

- O *New England Journal of Medicine* é o periódico de maior relevância científica atualmente:
  - fator de impacto de **72,406**
  - o segundo colocado, *Chemical Reviews*, tem FI = 47.928
- Possui um editorial chamado "*The changing face of clinical trials*"



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

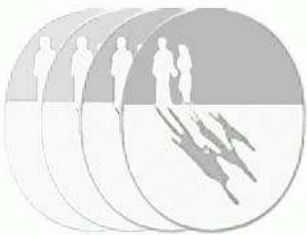




## Introdução

### Hierarchy of Research Designs & Levels of Scientific Evidence

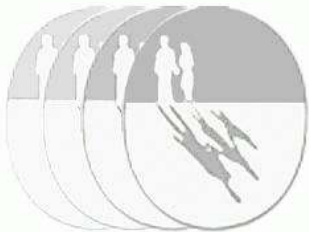




## Ensaio Clínico Randomizado (ECR)

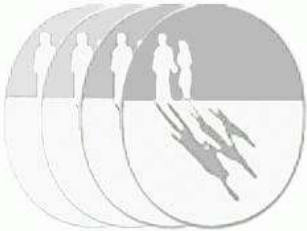
- Em ECRs grandes e bem desenhados a randomização distribui igualmente fatores conhecidos e desconhecidos entre os grupos intervenção e controle, reduzindo potenciais vieses de confusão.
- Apesar de seu poder, os ECRs possuem limitações substanciais:
  - Falta de validade externa (às vezes)
  - Tamanho amostral ou follow-up *versus*:
    - duração do efeito (ex: vacinas)
    - eventos adversos raros





## Outro problema importante...



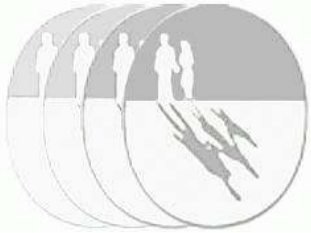


## Ensaio Clínico Randomizado (ECRs)

- Levam anos para serem planejados, implementados e analisados:
  - Até estarem finalizados já podem estar **ultrapassados** por outras inovações clínicas, novos produtos ou guias de tratamento



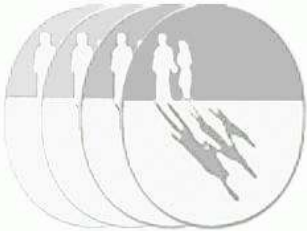




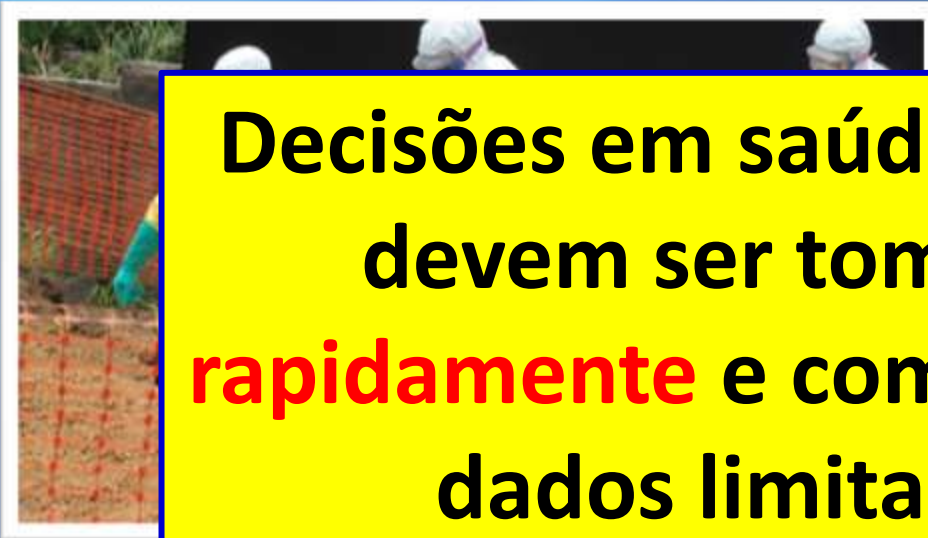
## Como fazer em casos de surtos?





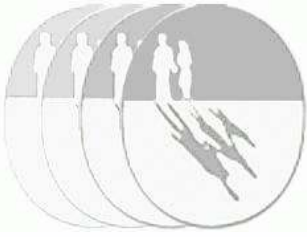


## Como fazer em casos de surtos?



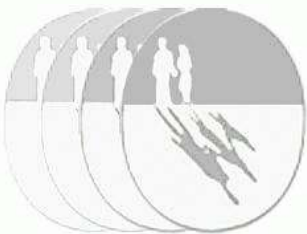
**Decisões em saúde pública  
devem ser tomadas  
rapidamente e com base em  
dados limitados  
(e muitas vezes imperfeitos)**





## Fontes alternativas de dados

- Outras fontes de dados podem prover evidências válidas para o uso em ações de saúde pública:
  - Estudos observacionais, incluindo aqueles que apresentam resultados de ações e políticas públicas, são uma das principais fontes
  - Análise de dados clínicos e epidemiológicos



## Síndrome do Mal Súbito Infantil

- No final dos anos 80, a alta taxa de síndrome do mau súbito infantil na Nova Zelândia levou a um estudo de caso-controle comparando 128 bebês que morreram da síndrome com 503 controles.

-Os resultados identificaram diversos fatores de risco, um deles sendo dormir de barriga para baixo

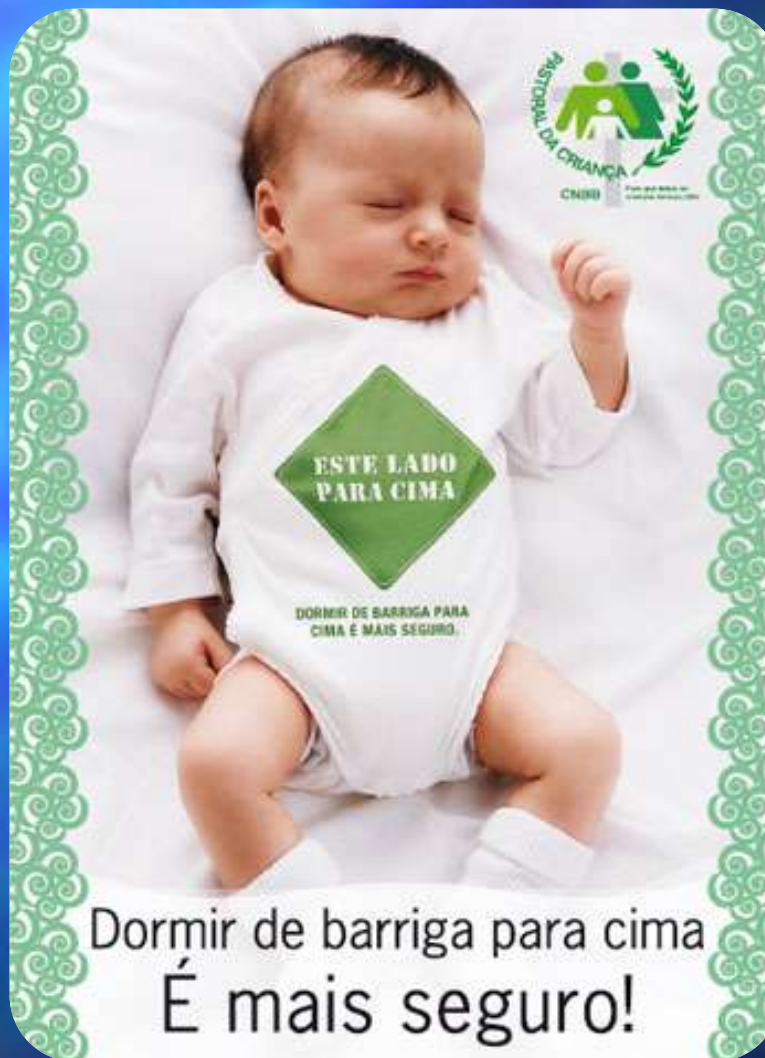
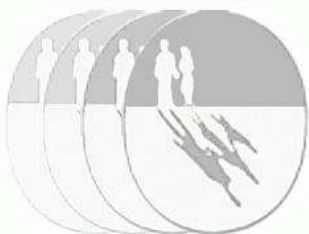
-O que levou a implementação de um programa para educar os pais a evitar de colocar as crianças para dormir nessa posição – **muito antes de se saber** que dormir de barriga para cima **definitivamente reduzia a incidência** de mau súbito

- um ECR sobre essa condição teria problemas éticos e logísticos.



# UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

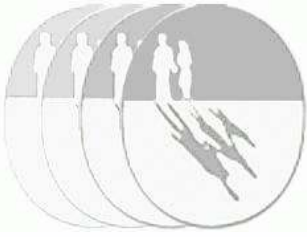


Dormir de barriga para cima  
É mais seguro!

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)

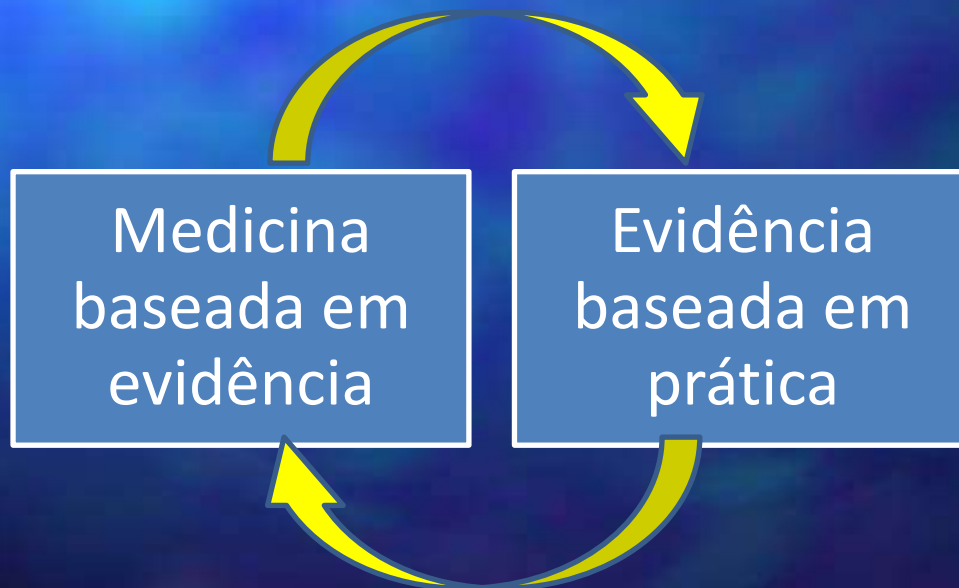
Porto Alegre/RS

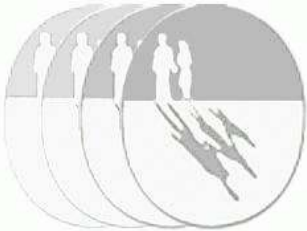
<https://www.pastoraldacrianca.org.br/bebebarrigaparacima>



## Tabagismo

- As evidências que são base para intervenções de controle do tabaco têm dependido muito de resultados de políticas públicas como aumento de impostos, leis “smoke-free” e campanhas de marketing
- são evidências robustas!

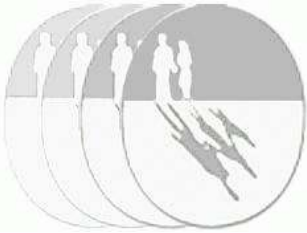




## Importante!

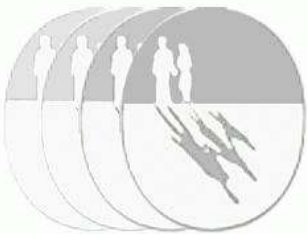
- Nenhum desenho de estudo é isento de falhas
- Achados conflitantes podem surgir de todos os tipos de estudo
- É importante reconhecer os pontos fortes e as limitações em todas as fontes de dados para encontrar os dados úteis para a tomada de decisão em saúde





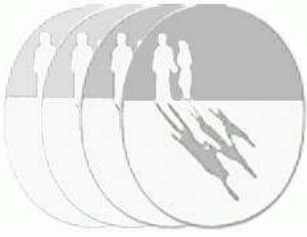
## Exemplos

1. Vacina para influenza com vírus atenuado;
2. Consumo de sódio e saúde cardiovascular;
3. Doenças raras
4. Diabetes tipo 2



## Vacina atenuada Influenza

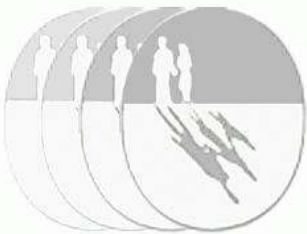
- Vacina de “spray nasal”, licenciada em 2003
- Demonstrou proteção em diversos ECRs
- ECRs demonstraram a superioridade à vacina de vírus inativado em crianças
  - *Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP)* declarou preferência na temporada de 2014-2015
- Um estudo observacional subsequente da eficácia das duas vacinas demonstrou uma performance pior da vacina atenuada do que mostraram os ECRs
  - ACIP não renovou vacina para temporada 2015-2016 (crianças)
- Outros 3 estudos observacionais demonstraram eficácia zero da vacina atenuada contra a cepa H1N1 que circulou em 2009
  - ACIP recomenda que essa vacina não seja utilizada na temporada 2016-2017



## Vacina atenuada Influenza

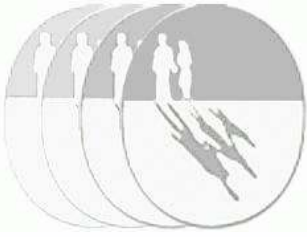
- Neste exemplo, mudanças na formulação da vacina (trivalente para quadrivalente), as taxas de vacinação da população ou outro(s) fator(es) poderiam explicar a falta de validade externa dos dados de ECRs, levando a enganos
- Estudos futuros podem clarificar as razões para essas diferenças
- Tanto dados de ECRs como de estudos observacionais podem ser necessários para se chegar a uma conclusão





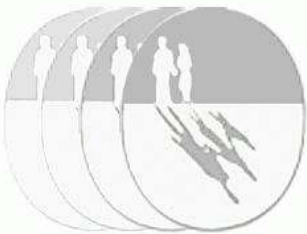
## Exemplos

1. Vacina para influenza com vírus atenuado;
2. **Consumo de sódio e saúde cardiovascular;**
3. Doenças raras
4. Diabetes tipo 2



## Consumo de sódio e saúde cardiovascular

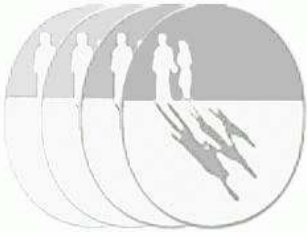
- Doenças cardiovasculares são a maior causa de morte nos EUA
- Hipertensão é um fator de risco que afeta 29% da população americana adulta
- Estratégia: diminuir o consumo de sódio principalmente através de mudanças a nível industrial
  - Mais de 100 ECRs demonstraram que redução de sódio = redução da pressão arterial em adultos
  - Evidências baseadas em tendências populacionais: redução de sódio é fator de proteção
  - Endossado por meta análises e estudos de coorte



## Consumo de sódio e saúde cardiovascular

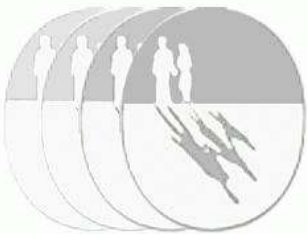
- Essas evidências começaram a ser questionadas por alguns pesquisadores, baseando-se em estudos que mais tarde provou-se terem falhas metodológicas
- Estudos de coorte precisam usar vários resultados de urina de 24h para serem válidos
  - Estudos conduzidos dessa forma demonstram os benefícios
  - Estudos que utilizam poucos ou apenas 1 resultado de urina de 24h não demonstram





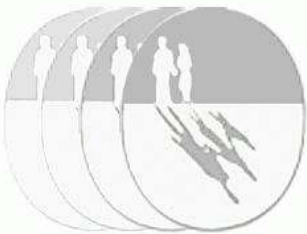
## Saúde Cardiovascular

- Alguns pesquisadores clamaram por ECRs longos e grandes para determinar os efeitos da redução do consumo de sódio em desfechos clínicos para guiar os esforços dessa medida na população
  - Não é factível!
  - Esses estudos requeririam milhares de participantes randomizados entre dietas com baixo e alto nível de sódio, com aderência a intervenção e follow up de no mínimo 5 anos
  - Aderência por um período extenso de uma dieta com baixo sódio na nossa sociedade atual é impraticável



## Exemplos

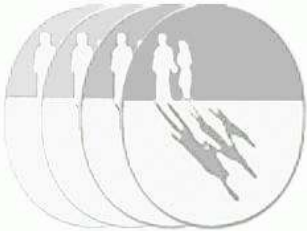
1. Vacina para influenza com vírus atenuado;
2. Consumo de sódio e saúde cardiovascular;
3. **Doenças raras**
4. Diabetes tipo 2



## Doenças Raras

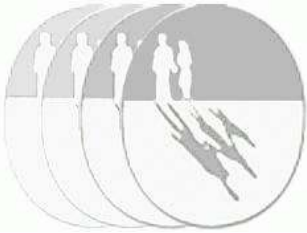
- Entre 5000 e 7000 condições fecham critérios para definição de “doença rara”
- 50 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo
- É improvável que sejam realizados ECRs para todas essas condições, devido aos tamanhos amostrais pequenos e problemas logísticos
- É mais provável que as informações sejam obtidas de análises meticulosas de tratamentos de diferentes pacientes com diferentes métodos
  - Essa abordagem foi utilizada para determinar tratamentos de cepas multirresistentes de tuberculose





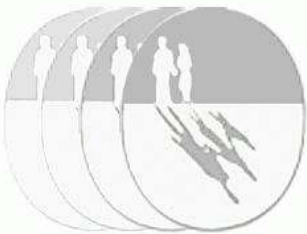
## Doenças Raras

- Orphan Drug Act (1983) - FDA
  - Incentivos fiscais.
  - Proteção aprimorada de patentes e direitos de comercialização.
  - Subsídios de pesquisa clínica.
  - Empresa administrada pelo governo para se envolver em pesquisa e desenvolvimento.
- Incentivo de criação de um registro e biorrepositório global
  - Poderiam ser um incentivo para o desenvolvimento de ECRs, mas o tamanho amostral suficiente seguiria sendo um impedimento
  - Ainda, poderiam ser utilizados para estudos de caso detalhados



## Exemplos

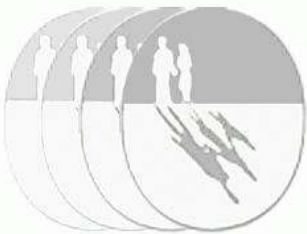
1. Vacina para influenza com vírus atenuado;
2. Consumo de sódio e saúde cardiovascular;
3. Doenças raras
4. **Diabetes tipo 2**



## Diabetes tipo 2

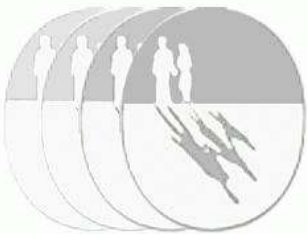
- Grandes estudos observacionais, com follow ups longs, podem ser desenhados de uma maneira a minimizar vieses de uma forma análoga aos ECRs.
- Utilizou-se dados da Veterans Health Administration (VA) e do Medicare para avaliar desfechos de tratamento com sulfonilureias e Tiazolidinediona
  - Padrão de prescrição dos médicos para se aproximar de um ECR
    - Pacientes que o médico usualmente prescrevia sulfonilureias foram a designados a receber este tratamento, o mesmo valeu para a Tiazolidinediona
  - Com mais de 80.000 pacientes monitorados por mais de 10 anos, o estudo foi 20 vezes maior e teve um follow up maior do que os ECRs anteriores que compararam a eficácia de tratamentos de segunda linha para o diabetes tipo 2
  - Resultados favoreceram a sulfoniureia
  - O estudo proveu evidências fortes para a tomada de decisão clínica, enquanto também se esquivou de muitas limitações de um ECR





## Conclusões

- Desprezar outras importantes fontes de dados para priorizar ECRs pode ser contraprodutivo
- Novas maneiras de obtenção de informações de saúde valiosas estão surgindo
  - Ex: Prontuários eletrônicos
- Embora ECRs possam mostrar o benefício de um medicamento, os grandes estudos observacionais podem ser conduzidos para refinar dosagens e identificar eventos adversos raros
- Novas estratégias estão sendo elaboradas para melhorar a eficiência de ECRs
  - Umbrella trials
  - Bucket trials
  - <https://www.youtube.com/watch?v=heOzUbbC6SQ>



## Conclusões

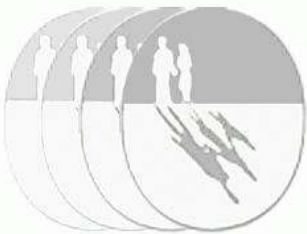
- Não há uma única e melhor abordagem para o estudo de intervenções em saúde
- A tomada de decisão, tanto na prática clínica como em saúde pública, são quase sempre feitas com dados imperfeitos
- Promover a transparência em métodos, a padronização em coleta de dados para desfechos chave e utilizar novas abordagens para promover síntese de informação são passos críticos para a interpretação de achados e identificação de “dados para ação”
- Deve ser reconhecido que conclusões podem mudar ao longo do tempo
- O argumento para mais pesquisa e melhores dados sempre existirá, mas esperar por eles é uma decisão implícita de não agir
- O objetivo deve ser a obtenção de dados que sejam suficientes para a tomada de decisão, clínica ou de saúde pública, que nos permitam dizer **“Aqui está o que recomendamos e o porquê”**

**FORÇAS E FRAQUEZAS SELECIONADAS  
DE VÁRIOS DESENHOS DE ESTUDO**

**+**

**EXEMPLOS DE ESTUDOS COM EFEITOS  
SOBRE POLÍTICAS OU PRÁTICAS**





## ECRs

### Forças

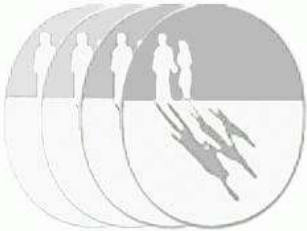
- Pode identificar relacionamentos causais
- Pode reduzir o viés e a confusão
- Pode determinar a eficácia de um tratamento

### Fraquezas

- Potencial de validade limitado a população estudada
- Alto custo
- Tempo
- Não serve para doenças raras nem para surtos

### Exemplo

- Impacto positivo da diminuição do LDL e do controle da pressão arterial na saúde cardiovascular
- Estabelecimento e refinamento dos regimes de tratamento de tuberculose



## Meta Análises

### Forças

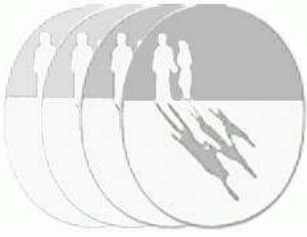
- Podem ampliar a capacidade de testar hipóteses e detectar padrões de efeito
- Agrupamento de resultados gerando evidências mais robustas
- Ajustes de análise
- Não requer nova coleta de dados

### Fraquezas

- Potencial de conclusões inválidas pela combinação de diferentes fontes de dados
- Potencial falsa sensação de precisão
- Depende da qualidade dos estudos que entram
- Viés de seleção e viés de publicação

### Exemplo

- Fatores negativos associados ao stent de carótida
- Efeitos de medicação para baixar o colesterol sérico e a seleção de pacientes para esse tratamento
- Diferentes abordagens para prevenção de câncer



## Coortes Prospectivas

### Forças

- Relação temporal
- Exposição rara
- Variedade de desfechos para análise
- Estudos aninhados

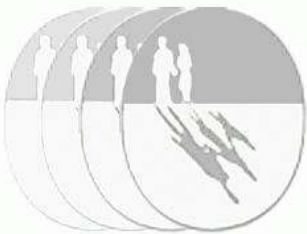
### Fraquezas

- Ineficiente para doenças raras
- Alta demanda de recursos
- Perda de follow up

### Exemplo

- Identificação de fatores de risco para diversos tipos de câncer
- Identificação de maior risco de morte e câncer em pacientes infectados com o vírus da hepatite C





## Coortes Retrospectivas

### Forças

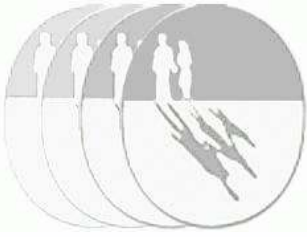
- Relação temporal
- Exposição rara
- Variedade de desfechos para análise
- Podem ser conduzidos rapidamente

### Fraquezas

- Ineficiente para doenças raras
- Alta demanda de recursos
- Viés de memória
- Dificuldades em correção de outros fatores de confundimento

### Exemplo

- Melhora de protocolos de tratamento de câncer
- Elevado risco de complicações cardíacas em pacientes oncológicos pediátricos após o tratamento



## Caso Controle

### Forças

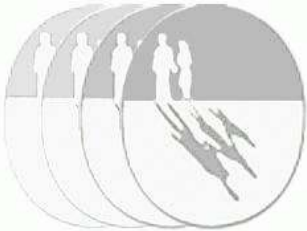
- Eficientes para o estudo de desfechos raros
- Podem ser conduzidos rapidamente
- Baixo custo
- Pode trazer informações rapidamente

### Fraquezas

- Potenciais problemas na qualidade dos dados de avaliação da exposição
- Viés de seleção
- Nenhuma informação sobre tendências temporais ou taxas de doença

### Exemplo

- Síndrome do mal súbito infantil
- Recalls de alimentos contaminados
- Relação do câncer de orofaringe com o HPV



## Estudos Transversais

### Forças

- “Foto” da exposição e do desfecho
- Ajudam a gerar hipóteses
- Podem ser conduzidos rapidamente

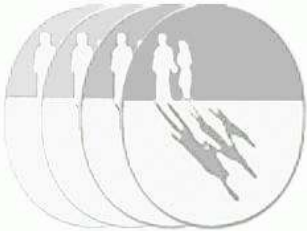
### Fraquezas

- Difícil de atribuir causalidade
- Difícil de controlar para fatores de confusão

### Exemplo

- Sódio e saúde cardiovascular
- Práticas de prevenção de trombose venosa profunda em pacientes hospitalizados





## Estudos Ecológicos

### Forças

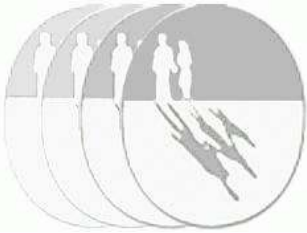
- População versus indivíduo
- Documentação de desfechos de “experimentos naturais”
- Podem ser conduzidos rapidamente

### Fraquezas

- Falácia ecológica
- Potenciais dados não padronizados ou comparáveis

### Exemplo

- Mortalidade em ondas de calor
- Recomendação de imunizações (estudos de eficácia de vacinas)



## Grandes Estudos Observacionais

### Forças

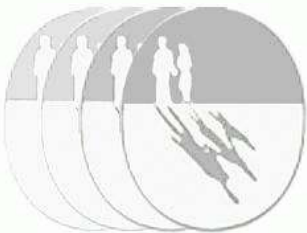
- Alto potencial de generalização
- Baixo custo
- Potencial de “emular a vida real”

### Fraquezas

- Qualidade dos dados é variável
- Grupo controle pode eventualmente adotar a intervenção
- Potencial de produção de resultados inválidos devido a falta de padronização, aderência, etc
- Perda de follow up

### Exemplo

- Tratamentos de segunda linha para Diabetes tipo 2 e saúde cardiovascular
- Divisão de tarefas entre profissionais de saúde não reduziu a qualidade do tratamento dado a pacientes infectados com HIV



## Relatos de Caso

### Forças

- Podem dar informações importantes em doenças raras

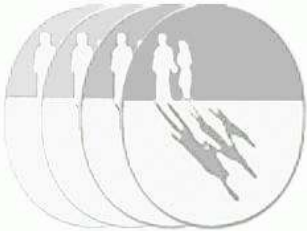
### Fraquezas

- Falta do grupo controle
- Viés de seleção

### Exemplo

- Microcefalia e Zika vírus
- Identificação de bons tratamentos para condições que anteriormente tinham prognóstico ruim





## Registros

### Forças

- Eficácia na vida real
- Bom para doenças raras
- Qualidade do tratamento
- Resultados rápidos

### Fraquezas

- Difícil ou impossível de controlar para fatores de confundimento

### Exemplo

- Redução da incidência de complicações e morte em pacientes em diálise
- Preditores de sobrevivência em hipertensão arterial pulmonar