



unidade de
pesquisa
clínica

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

"Formulando questões de pesquisa"

Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. **Epidemiologia clínica: como realizar pesquisa clínica na prática.** 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de
pesquisa
clínica

"Formulando questões de pesquisa"

Sumário

- 1.1. De onde vêm as questões de PC?
- 1.2. Principais considerações ao se elaborar uma questão de pesquisa
- 1.3. Elaborando a questão definitiva pré-estudo
- 1.4. Elaborando as questões secundárias
- 1.5. Lidando com contingências

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

CENÁRIO DE PC

Na primeira metade do séc. XX, diversos estudos observacionais mostraram uma relação entre acidentes vasculares (AV) na porção anterior do cérebro e estenose das artérias carótidas no pescoço e no interior do crânio. Por isso, foram criados dois procedimentos cirúrgicos:

- o primeiro foi a endarterectomia carotídea (EC), introduzida em 1954, para remover obstruções da artéria carotídea em seu trajeto desde a aorta, passando pelo pescoço para atingir a porção anterior do cérebro;
- o segundo foi o bypass arterial extracraniano-intracraniano (bypass EC/IC), criado no final da década de 1960 para indivíduos com obstrução parcial da artéria carotídea em sua porção protegida pelo crânio.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

CENÁRIO DE PC

Como é impossível realizar a EC neste segmento da artéria, o procedimento de *bypass EC/IC* cria uma derivação em torno da obstrução.

O procedimento consiste em liberar um ramo da Artéria Temporal Superficial (ATS) externamente ao crânio, perfurar o crânio na área sobre um ramo da Artéria Cerebral Média (ACM) e depois anastomosar, usando técnicas microcirúrgicas, a ATS à ACM. A técnica exige um microscópio cirúrgico e suturas invisíveis a olho nu.



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

CENÁRIO DE PC

Até fins da década de 1970, nenhum desses procedimentos havia sido testado em um ensaio clínico randomizado (ECR) adequado, embora um estudo inconclusivo sobre a AC tenha sido realizado (no qual os desastres cirúrgicos foram excluídos da análise – um bom ex. de como **não** analisar um estudo clínico!) e um segundo estudo tenha sido abandonado devido a uma incidência de AV perioperatório e morte de 35% entre os primeiros 43 pacientes estudados.

No final da década de 1970, um grupo liderado por Henry Barnett (neurologista), David Sackett (epidemiologista clínico) e Skip Peerless (neurocirurgião) começaram a elaborar uma avaliação das intervenções cirúrgicas para a prevenção de AV em áreas cerebrais nutridas pela artéria carótida.



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

CENÁRIO DE PC

No início, avaliou-se o procedimento cirúrgico – a EC – que na época já estava bem estabelecido. Quando se abordou os cirurgiões que realizavam o procedimento e cuja cooperação seria vital, eles mostraram pouco entusiasmo em realizar uma avaliação de sua prática.

Assim, a ênfase passou para a técnica mais nova: o *bypass* EC/IC. Este elegante procedimento foi criado na Suíça por Yasargil e levado ao Canadá por Peerless. Nos 10 anos seguintes chegou a vários países. Tecnicamente, o procedimento era viável, com elevadas taxas de perviedade da derivação, mas era caríssimo, exigia excelente técnica cirúrgica e equipamento sofisticado.



CENÁRIO DE PC

A maioria das equipes cirúrgicas capazes de realizar o *bypass* EC/IC estava em centros universitários, ao passo que a EC havia se difundido também para hospitais comunitários. Embora houvesse muitos relatos de caso e séries de casos que comprovavam os méritos do *bypass* EC/IC, nenhum deles o comparou ao tratamento clínico isolado.

Desta vez, mostrou-se possível recrutar um nº suficiente de neurocirurgiões e neurologistas interessados para formar uma equipe de estudo. Na época, o autor estava terminando seu treinamento em pesquisa com Dave Sackett e sua participação neste processo foi ajudar com a revisão de literatura inicial e a justificativa, inclusive considerações sobre o tamanho da amostra, proposta para a questão do estudo e um esboço preliminar sobre o delineamento do estudo (inebriante!).

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



CENÁRIO DE PC

O EC do *bypass* EC/IC teve início em 1978 e foi publicado em 1958. O estudo não mostrou nenhum benefício com a cirurgia; na verdade, a avaliação do *status* funcional dos pacientes mostrou que a cirurgia atrasava a recuperação natural do AV em até 1 ano.

Depois desse resultado, começou a surgir um ceticismo quanto ao fato da EC ser muito melhor do que seu primo mais sofisticado, o *bypass* EC/IC. As condições haviam se tornado mais favoráveis para, sob algumas condições específicas, testar a EC.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



CENÁRIO DE PC

Muitos cirurgiões se opuseram a esta avaliação da EC, e os que se dispuseram a participar do estudo queriam garantir que o procedimento teria uma razoável chance de sucesso. Segundo eles, apenas cirurgiões com um “bom histórico” na EC deveriam participar do estudo, a obstrução da artéria carótida teria de ser grave o bastante para que sua remoção beneficiasse o paciente (embora muitos cirurgiões oferecessem o procedimento se houvesse graus menores de estenose) e os pacientes teriam de ser saudáveis o bastante para, após a operação, viverem o suficiente para se beneficiar da cirurgia.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.1. DE ONDE VÊM AS QUESTÕES DE PC?

1.1. De onde vêm as questões de PC?

“Não é a resposta que ilumina, mas sim a pergunta”
(Eugene Ionesco – pai do teatro do abuso)

Isso certamente se aplica à PC:

Novos conhecimentos surgem quando são feitas perguntas respondíveis.

Nesse sentido:

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.1. DE ONDE VÊM AS QUESTÕES DE PC?

Descobrir respostas novas e pertinentes para problemas importantes ainda não resolvidos exige amplo conhecimento do problema; também é necessário saber exatamente onde fica o limite entre o conhecimento atual e a ignorância.

Sem um extenso conhecimento do problema é difícil imaginar o desenvolvimento de exames diagnósticos e intervenções plausíveis.

A ignorância do estado do conhecimento atual torna difícil saber se o “próximo passo” será dado na direção certa.

Assim, a primeira resposta à pergunta desta seção (**De onde vêm as questões de PC?**) é que...

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.1. DE ONDE VÊM AS QUESTÕES DE PC?

... as questões respondíveis surgem quando se descobre o “limite do conhecimento” sobre um problema de saúde com o qual você tem familiaridade.

Este pré-requisito não é tão estrito para a PC aplicada como para a pesquisa básica, pois, na maioria dos casos, uma boa pesquisa aplicada é uma evolução de questões surgidas da pesquisa básica.

Diz-se, inclusive, que na pesquisa básica as perguntas são fáceis, mas as respostas são difíceis.

Talvez seja verdade... mas elaborar questões importantes para as quais os métodos da pesquisa atuais sejam capazes de dar respostas válidas ainda é um grande desafio.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

1.2. Principais considerações ao se elaborar uma questão de pesquisa

Como já colocado, existem vários fatores que contribuem para a formulação de uma questão de pesquisa.

Criar uma pergunta, sobretudo em pesquisa aplicada, é um **processo interativo** e não um rasgo de inspiração.

A inspiração tem de vir, mas é necessário muito trabalho antes de a luz brilhar e também depois.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Alguns elementos do processo interativo são as dimensões básicas do problema clínico, a factibilidade e a exequibilidade da concepção do estudo, os colegas junto aos quais será desenvolvido o trabalho, os outros recursos que podem ser mobilizados para abordar a pergunta e as contingências que surgirão durante a condução do estudo.

A principal inter-relação se dá entre o que se gostaria de fazer e o que é possível fazer.

Este processo não é nada linear, embora tenhamos, dadas as limitações da palavra impressa, de apresentá-lo como tal.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Previna-se:

Não se prenda à sequência discutida adiante se a abordagem de sua questão específica for mais bem realizada em uma ordem diferente.

No entanto, os princípios apresentados nas seções a seguir se aplicam, na maioria dos casos, ao desenvolvimento das questões de pesquisa, mesmo que não apareçam nessa ordem.



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Dimensões básicas

As dimensões básicas do problema que levam à formulação de questões de pesquisa importantes são a compreensão da biologia e da fisiologia do problema, a epidemiologia (**ex.:** determinantes e distribuição, prevalência, incidência e prognóstico) e as frustrações no manejo clínico da situação específica que podem gerar resultados insatisfatórios para os pacientes.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Dimensões básicas

Ex.: No AV, a associação de infartos cerebrais anteriores e estreitamento aterotrombótico das artérias carótidas é biologicamente compatível com os pequenos coágulos amíude encontrados nestas estenoses, que podem se fragmentar e ficar retidos nas artérias menores do cérebro, causando um AVC.

A incidência de AV também é fisiologicamente compatível com o déficit de fluxo sanguíneo que surge quando o estreitamento supera 75% do diâmetro luminal normal da artéria carótida cervical.



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Dimensões básicas

O estudo do *bypass* EC/IC mostra claramente que a biologia e a fisiologia não propiciam uma base adequada para se lidar com o problema.

Na verdade, os pacientes deste estudo que tiveram os melhores resultados cirúrgicos em termos de aumento do fluxo sanguíneo cerebral tiveram os piores resultados na prevenção do AV.

Quanto à epidemiologia, sabemos que o AV é uma das principais causas de morte e incapacidade e que o risco de recorrência após um, AV pequeno é considerável: cerca de 10% no 1º ano e, em seguida, 5% ao ano.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Dimensões básicas

Nenhum profissional que lida com vítimas de AV duvida de que é melhor prevenir um AV do que tratá-lo se houver uma intervenção preventiva de custo aceitável, pois um AV completo causa danos cerebrais irreversíveis e, em muitos casos, a perda de função após tal evento é irrecuperável.

Séries de casos e levantamentos em hospitais mostraram que o *bypass* EC/IC e a EC podem ser realizados com morbimortalidade perioperatória menor do que com a descrita anteriormente, embora algumas avaliações de qualidade revelassem que a morbimortalidade da EC era superior ao risco de recorrência em alguns hospitais, sobretudo em hospitais comunitários, com menor volume de casos.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Dimensões básicas

Na época dos estudos do *bypass* EC/IC e da EC, estas intervenções se baseavam na biologia, na fisiologia e nos relatos de caso. Nunca haviam sido testadas em grandes ensaios clínicos randomizados. Logo, estavam presentes os elementos básicos para uma questão inicial de pesquisa, algo como

“A EC traz mais prejuízos do que benefícios na prevenção do AV em pacientes com acidentes vasculares da circulação carotídea?”



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Considerações avançadas

Após a abordagem destas questões básicas e a determinação de uma direção inicial promissora para essas perguntas, devem-se abordar outras questões importantes.

Checklist de questões-chave:

- Qual é o melhor estágio para avaliação?
- É possível atingir validade interna?
- Até que ponto a validade externa (*capacidade de generalização dos resultados*) pode ser atingida?
- O que as suas circunstâncias permitem?
- Qual é o orçamento disponível?
- Qual é o melhor equilíbrio entre “questão” e “factibilidade”?



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

- **Qual é o melhor estágio para avaliação?**

O estágio ideal para avaliação depende sobretudo de quais avaliações já foram realizadas para a questão que se está estudando.

A maioria das pesquisas é, intencionalmente, progressiva. Quanto menos estudos prévios houver, mais se pode (e deve) considerar um delineamento de pesquisa menos definitivo e bem mais barato. (O motivo é financeiro mesmo!).



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Muitos dos exames diagnósticos e tratamento, em especial os de uso corrente, mas ainda não completamente estudados, podem ser avaliados em vários pontos de um espectro, que vai desde uma fase explanatória inicial (“isso pode funcionar em situações reais?”) até a fase de avaliação da conduta ou manejo (“isso funciona sob as circunstâncias clínicas usuais?”).

Os estudos nos quais são tomadas medidas científicas para minimizar os vieses estão em algum ponto desse espectro, mas, em sua maioria, aproximam-se mais da fase explanatória, pois estudos de manejo envolvem custos mais elevados.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Nenhum estudo pode ser completamente explanatório, pois os testes nunca são conduzidos em situações ideais. Mesmo que fossem “ideais”, seriam tão diferentes do “mundo real” que seus resultados seriam irrelevantes na prática.

Quanto a estudos de manejo, uma avaliação completa dos tratamentos e exames é impossível, ética ou cientificamente, sem a introdução de um risco de viés tão alto que invalidaria os resultados. Isto é, na verdade, um ponto polêmico: os proponentes da pesquisa orientada para resultados e estudos observacionais afirmam que os resultados dos ECRs podem ser reproduzidos em estudos observacionais cuidadosos que são baseados, por ex., em prontuários médicos.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Acreditamos, porém, que os estudos observacionais não são suficientemente reprodutíveis e que um ECR cuidadoso é bem melhor do que um estudo observacional na busca pela verdade.

Os estudos sobre etiologia, prognóstico e predição clínica também devem ser graduados de acordo com a qualidade das evidências já existentes, utilizando-se o melhor tipo de estudo possível de acordo com os recursos disponíveis e que possa adicionar conhecimentos ao que já foi realizado.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

➤ **É possível atingir validade interna?**

A validade interna depende tanto das características do projeto do estudo (métodos) como da factibilidade. Em muitos casos, porém, os problemas de factibilidade impõem dificuldades de implementação.

Um tipo de problema é a medição, cujo princípio básico foi exposto em 1883 por Lorde Kevin:

“... se você não puder medir, se não puder expressar em números, seu conhecimento será de qualidade medíocre e superficial”.

Mais diretamente: **se não se puder medir, não se poderá estudar.**

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Ex.: os pesquisadores interessados em estudar doenças emergentes (ex.: síndrome de angústia respiratória aguda ou infecção pelo vírus do Oeste do Nilo) precisam primeiro criar um teste, ou pelo menos uma “definição de caso”, antes de prosseguir com a pesquisa.

Um segundo problema é o acompanhamento. É difícil, porém não impossível, fazer estudos com seguimento no tempo com indivíduos dependentes de drogas ou álcool, ou sem-teto. Pode-se restringir a entrada no estudo a indivíduos que estão dispostos e podem ser acompanhados, mas isso pode alterar fundamentalmente a questão inicial do estudo, já que pessoas dispostas a entrar no estudo podem agir de forma diferente das que se recusam.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Os estudos baseados em entidades clínicas raras também representam um desafio especial: pode ser necessário mobilizar o país inteiro (ou até fazer um esforço internacional) para recrutar número suficiente de pacientes.

Este tipo de questão pode, sobretudo se você está iniciando sua carreira de pesquisador, ser deixado para outras pessoas ou para alguns anos mais tarde.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

➤ Até que ponto a validade externa (capacidade de generalização dos resultados) pode ser atingida?

A validade externa é a capacidade de generalizar os resultados de um estudo para outros contextos e pacientes, enquanto a validade interna é a capacidade do estudo de responder adequadamente à questão de pesquisa para os participantes que foram incluídos na investigação.

Um estudo sem validade interna não deve ser realizado (e ponto final!), mas um estudo de pouca validade externa pode ser justificado se representar um passo à frente em testar uma idéia a um custo razoável.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Um estudo sem validade interna não deve ser realizado **(e ponto final!)**, mas um estudo de pouca validade externa pode ser justificado se representar um passo à frente em testar uma idéia a um custo razoável.

No entanto, uma pergunta que envolve vários tipos de pacientes com apresentações semelhantes às encontradas na prática clínica é mais interessante do ponto de vista prático do que uma pergunta menos genérica.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

A possibilidade de se obter validade externa em geral depende de (adivinha o quê?) dinheiro: estudos explanatórios (circunstâncias ideais) costumam custar menos do que estudos de manejo (circunstâncias comuns).

Como regra, não se deve sacrificar a validade interna pela capacidade de generalização, mas fazer a pergunta mais generalizável que o orçamento permitir.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

➤ **O que as suas circunstâncias permitem?**

Embora seja desejável expandir os limites, nossa tendência a “fazer grandes perguntas” deve ser balanceada pela consciência de quem nós somos e das circunstâncias em que nos encontramos. A grande pergunta sobre se a EC traz benefícios ou não é difícil demais para um único indivíduo, e mais ainda para alguém que está apenas começando.

Ex.: a EC pode ser oferecida e é realizada em pacientes com estenose assintomática da artéria carótida, em todos os graus de estenose.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Tentar responder a essa pergunta para todas as indicações seria muito difícil. Em nosso estudo de EC, as condições clínicas prevalentes exigiriam que se limitasse a pergunta a pacientes sintomáticos, para os quais cirurgiões e neurologistas acreditavam que o procedimento seria benéfico, e operados por cirurgiões com um retrospecto de baixas taxas de complicações.

Quanto à escolha de quem seria autorizado a conduzir o estudo, foi muito interessante ver a “política” da ciência em ação. Credenciais como neurologista-chefe, neurocirurgião e metodologista foram apresentadas a cirurgiões indecisos sobre se a EC “funcionava”, porém decididos a descobrir se esses pesquisadores graduados tinham mesmo credibilidade e eram confiáveis.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Na EC, o problema da “incerteza” teve uma evolução bastante interessante. O estudo EC/IC lançou bastante dúvida sobre as hipóteses biológico-fisiológicas da EC e, por isso, permitiu a discussão da EC com muitos cirurgiões.

Em uma das reuniões, Henry Barnett fez precisamente a pergunta certa:

“Com base na evidência disponível e até este momento, quantos de vocês acham que a endarterectomia carotídea traz mais benefícios do que problemas a pacientes com AV e estenose carotídea? E quantos acham que não?”

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Para espanto de muitos, o mesmo nº de pessoas levantou a mão após cada pergunta. Isso persuadiu a maioria dos defensores de cada uma das duas hipóteses a se unir e decidir a questão de uma vez por todas. As circunstâncias eram propícias.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

➤ **Qual é o orçamento disponível?**

Se você decidir conduzir uma investigação, a próxima consideração a fazer é sobre o seu orçamento. Os aspectos mais importantes do custo são o tempo necessário até completar o estudo, o esforço exigido em relação ao benefício esperado, o entusiasmo por esse esforço e a disponibilidade de recursos.

Em relação ao tempo, quanto maior o tempo de seguimento planejado, maior deve ser a importância da questão de pesquisa. Também é importante ressaltar que a probabilidade de que alguém passe na sua frente e publique antes resultados semelhantes seja pequena, para que valha a pena realizar estudos muito prolongados.



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

As pesquisas com grandes números (anos, pesquisadores, pacientes, pessoal de pesquisa e apoio) em geral custam muito dinheiro. As agências de fomento e seus revisores costumam ser reticentes em desembolsar grandes somas. Contudo, se houver uma boa combinação entre os interesses delas, a importância e a relevância da questão a ser examinada, e caso seu plano para avaliar a questão seja sensato, você disponha de recursos (pesquisadores, pacientes e dedicação) e sua reputação seja boa, poderá trabalhar com grandes orçamentos.

Dito isso...

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Se sua pergunta exigir grandes somas de dinheiro, é melhor iniciar o projeto como parte de uma equipe de sucesso ou começar pequeno, com um estudo preliminar, para avaliar questões de factibilidade de um estudo maior, ou então fazer um estudo que examine uma pergunta interessante mas que não seja de transcendental importância. Em outras palavras, dê um pequeno passo em vez de um grande salto à frente.

As revisões sistemáticas, por ex., são estudos de pesquisa que, por si só, são mais fáceis de fazer com um protocolo contendo uma questão clara e respondível, métodos para encontrar e revisar artigos, minimizar vieses, resumir e analisar resultados. Uma das formas mais rigorosas de conduzir essas revisões é preparar um protocolo e submetê-lo a uma agência de fomento para revisão e pedido de financiamento.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Embora muitas revisões sistemáticas sejam feitas sem custo algum, o financiamento externo pode chegar a U\$ 500.000, mas a verdadeira recompensa dessa atividade é a ajuda em definir exatamente quais as perguntas que ainda não foram respondidas e preparar o terreno para pesquisas novas e originais. Esta é uma importante consideração antes de se realizar o “primeiro estudo original” sobre uma questão ou, de fato, qualquer grande estudo.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

➤ **Qual é o melhor equilíbrio entre “questão” e “factibilidade”?**

No estudo da EC, acreditava-se – mas ainda não se sabia – que a magnitude da estenose de carótida afetaria tanto o risco de AV como o benefício da cirurgia. Para avaliar este grupo, que poderia se de alto risco e boa resposta ao tratamento, a pesquisa foi dividida em dois estudos distintos: um de pacientes com alto grau de estenose (70-99%) e outro de pacientes com estenose moderada (30-69%)..

O tamanho das amostras foi estimado a partir de uma incidência de eventos de 7% ao ano para pacientes com alto grau de estenose a 4% na estenose moderada.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Este procedimento reassegurou aos que pensavam que havia relação entre a estenose e a incidência de eventos que seria possível obter resultados em pacientes com graus mais elevados de estenose e que esses resultados não seriam “diluídos” pela inclusão de números maiores de pacientes com estenose menos graves.

Também foram criadas regras estatísticas para monitorar os resultados que iam sendo obtidos, de modo que ambos os estudos pudessem ser interrompidos precocemente se os resultados – para melhor ou pior – assim o justificassem.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Esta abordagem não se mostrou apenas “política”, mas também vantajosa: observou-se que tanto o risco como a responsabilidade do grupo de alto risco haviam sido subestimados, e o estudo foi interrompido, com resultado positivo, quando os pacientes haviam completado, em média, 18 meses (a duração planejada inicialmente era 60 meses).

Estes resultados foram rapidamente levados aos pesquisadores participantes e seus pacientes para serem considerados nas decisões subseqüentes sobre o tratamento. Nos pacientes com estenose moderada, o estudo foi mantido com a mesma duração inicial; foi observado um resultado positivo, mas com menor intensidade do benefício.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.2. PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES AO SE ELABORAR UMA QUESTÃO DE PESQUISA

Formular uma pergunta que apresente um adequado balanço entre a(s) questão(ões) de sua pesquisa e a factibilidade de se obter a resposta para essa questão é importante para o sucesso do estudo.

No início da investigação pode ser necessário estudar apenas os pacientes com alto risco de desfechos desfavoráveis por sua condição clínica e que apresentam maior probabilidade de resposta à intervenção.

Esta restrição impõe claros limites ao conjunto de indivíduos aos quais os resultados se aplicam, mas a facilidade em se encontrar pacientes com essas características reduz enormemente os custos dos estudos iniciais.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.3. ELABORANDO A QUESTÃO DEFINITIVA PRÉ-ESTUDO

1.3. Elaborando a questão definitiva pré-estudo

A questão do ensaio clínico sobre a EC, como descrita pelo comitê coordenador, foi a seguinte:

“Este estudo determinará se a endarterectomia carotídea é benéfica em pacientes com estenose de carótida e isquemia cerebral transitória ou acidente vascular parcial por meio da comparação de pacientes alocados aleatoriamente para serem submetidos à endarterectomia carotídea associada ao melhor tratamento clínico disponível, ou para receber apenas o melhor tratamento clínico. O estudo abordará as seguintes questões específicas: (a) a endarterectomia carotídea reduz os riscos posteriores ao acidente vascular e morte? (b) o grau de estenose de carótida permite identificar os pacientes que apresentarão o maior benefício com a endarterectomia carotídea? e (c) a endarterectomia carotídea permitirá manter ou melhorar a capacidade funcional do paciente ao longo do tempo?”

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.3. ELABORANDO A QUESTÃO DEFINITIVA PRÉ-ESTUDO

Este enunciado da questão de pesquisa e das questões associadas contém os quatro elementos que recomendamos, resumidos no acrônimo **PICO**

- P**acientes;
- I**ntervenção (apenas para estudos de intervenções);
- C**omparação e;
- O**utcomes (*desfechos*).

Para especificar ainda mais a questão e evitar constrangimento no Chile, poderia se acrescentar o **T**empo (**PICOT**).

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.3. ELABORANDO A QUESTÃO DEFINITIVA PRÉ-ESTUDO

Acompanhando as etapas acima, podemos observar que a questão mudou várias vezes.

Agora, chegou o momento de elaborar a questão em uma forma mais operacional, que direcione a pesquisa a ser realizada. Esta deve ser um marco, um ponto de referência, à disposição sempre que o estudo ameaçar naufragar. Assim, será possível tapar eventuais buracos de forma a manter a expedição no rumo certo!

Qual deve ser a especificidade da questão de pesquisa?

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.3. ELABORANDO A QUESTÃO DEFINITIVA PRÉ-ESTUDO

A questão sobre EC feita inicialmente é bastante genérica, cobrindo todos os aspectos do estudo. Pode-se fazer uma descrição mais completa de um dos dois estudos simultâneos da seguinte forma:

- Em pacientes legalmente capazes, que consentem em participar do estudo e que sofreram recentemente um episódio isquêmico transitório ou um AV parcial no território vascular da artéria carótida e apresentam estenose ipsilateral de 70% a 99%, definida por angiografia seletiva revisada por um comitê central de especialistas, que vêm recebendo tratamento clínico otimizado e apresentam baixo risco cirúrgico, a EC realizada por cirurgiões com um histórico de AV ou óbito inferior a 6% nos primeiros 30 dias do pós-operatório reduz os riscos de um AV maior subsequente e de morte por AV em 5 anos, em comparação com pacientes que recebem o tratamento clínico otimizado mas não submetidos à EC?

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



1.3. ELABORANDO A QUESTÃO DEFINITIVA PRÉ-ESTUDO

Esta questão poderia ser então levemente modificada para o outro estudo simultâneo, alterando apenas o grau de estenose para inferior a 70%. Perguntas quilométricas são muito difíceis de entender. Por isso, recomendamos não incluir tantos detalhes na pergunta em si.

É importante, porém, ter em mente todos esses detalhes ao conduzir o estudo e descrever os resultados, de modo a não generalizar demais os resultados.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

1.4. ELABORANDO AS QUESTÕES SECUNDÁRIAS

1.4. Elaborando as questões secundárias

Está evidente que o estudo da EC envolve várias questões. Vários princípios básicos orientam a elaboração de questões adicionais, primárias e secundárias, em estudos clínicos.

Primeiro: todas as principais perguntas devem ser feitas “a priori”, ou seja, antes do início do estudo; o mesmo vale, o quanto for possível, para todas as perguntas secundárias.

Esta abordagem garante que as questões sejam “orientadas por hipóteses”, ou seja, baseadas em predições sobre o que vai acontecer, e não “orientadas pelos dados”, ou seja, feitas após a obtenção dos resultados do estudo, sobretudo para “explicar” achados que podem ser apenas coincidências.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

1.4. ELABORANDO AS QUESTÕES SECUNDÁRIAS

Esta abordagem também permite um planejamento correto e a coleta de dados para as questões adicionais de pesquisa, incluindo estimativas do tamanho da amostra para determinar se o estudo tem tamanho suficiente para produzir respostas confiáveis.

Esses esforços podem compensar: os custos são reduzidos quando é possível responder a algumas perguntas coletando os dados de apenas uma subamostra de pacientes. Também é possível identificar as situações nas quais não há possibilidade de se obter um resultado claro, descartando a questão já no início, antes de empregar esforços na coleta de dados que não serão úteis.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.4. ELABORANDO AS QUESTÕES SECUNDÁRIAS

Em **segundo** lugar, essas perguntas “adicionais” nunca devem comprometer a pergunta inicial.

Ex.: Medir ostensivamente a adesão do paciente à medicação prescrita em um estudo de tratamento prejudicaria a validade desse estudo se a avaliação da adesão não for parte da intervenção.

Ex.2: Expandir demais a quantidade de informações coletadas em um estudo pode desestimular a participação dos pesquisadores responsáveis pela coleta e dos pacientes.



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.4. ELABORANDO AS QUESTÕES SECUNDÁRIAS

Em **terceiro** lugar, as questões adicionais não devem consumir uma parte significativa do orçamento, pois corre-se o risco de não receber fundos para a pergunta principal do estudo.

Se houver acréscimo significativo ao orçamento (o que pode ocorrer até com medicações simples), é necessário manter as perguntas secundárias claramente separadas no orçamento; caso contrário, os revisores e as agências de fomento poderão podá-las se não se convencerem de que valem o investimento, mesmo que a pergunta principal do estudo valha a pena.



unidade de
pesquisa
clínica

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

1.5. Lidando com contingências

O estudo da EC foi originalmente concebido com quatro grupos de estudo separados, classificados de acordo com o grau de estenose definido no texto anterior e pela presença ou ausência de placa ulcerada na área estenosada para os dois graus diferentes de estenose.

Estimou-se que seriam necessários 3000 pacientes, divididos em quatro grupos de estudo, para fornecer respostas distintas sobre o benefício da cirurgia para cada um dos graus de estenose, na presença ou não de placa.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade de
pesquisa
clínica

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

Logo no início do estudo, porém, determinou-se, em uma revisão do centro coordenador a partir dos relatórios dos cirurgiões dos vários locais do estudo, que não era possível determinar com precisão a presença ou não de placa.

Assim, a pergunta sobre a incidência na presença ou não de placa não podia ser respondida (lembre-se do Lorde Kelvin!). As estimativas do tamanho da amostra foram modificadas para encaixar-se nas duas coortes que sobraram: 600 no grupo com alto grau de estenose e 1300 no grupo com estenose moderada.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

Em qualquer estudo, pode-se esperar o surgimento de contingências que exigirão modificações do protocolo e das perguntas avaliadas no estudo. Em alguns casos, como no estudo da EC, a contingência será tão profunda a ponto de exigir a eliminação das questões do estudo.

Se for a principal questão do estudo, pode ser necessário abandonar toda a pesquisa. No estudo da EC, felizmente, havia mais de uma questão, e a identificação precoce dos problemas em detectar as placas levou a uma oportuna redução do tamanho da amostra necessário.

Seria fácil levantar polêmica e dizer que o estudo nem deveria ser iniciado já que o problema de medicação não poderia ser abordado, mas isso é outra história...



unidade
de
pesquisa
clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

A maioria das contingências que surgem não afundará a investigação se o processo do estudo for observado com atenção (ex.: os pacientes estão sendo recrutados com rapidez suficiente?) e se os ajustes necessários para contornar o problema forem feitos sem comprometer a meta principal do estudo.

Ex.: o recrutamento lento no estudo da EC nos levou a relaxar o limite de idade de 80 anos se o cirurgião considerasse o risco cirúrgico aceitável. Em qualquer caso, foram incluídos apenas pacientes mentalmente capazes, que concordam em participar assinando o consentimento informado.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

Quando o estudo “levanta as âncoras e começa a navegar”, aparecem os vazamentos no protocolo; os encontrados depois que o barco já está na água precisam ser tapados.

Para tapar um vazamento tipo recrutamento lento (aliás, muito comum), pode-se recrutar mais pesquisadores ou relaxar os critérios de entrada.

Estas alterações, porém, devem ser registradas e os relatórios do estudo devem descrever seus efeitos, se houver.

Ex.: no estudo da EC os padrões exigidos para tratamento da hipertensão, redução de colesterol e tratamento antiplaquetário mudaram quando surgiram novas evidências.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

1.5. LIDANDO COM CONTINGÊNCIAS

Os antiplaquetários, em especial, mostraram-se capazes de reduzir a incidência de AV, a principal meta do estudo.

Sempre que novos achados e recomendações importantes eram publicados, estes tinham de ser considerados pelo comitê coordenador do estudo, para decidir se era preciso incorporá-lo ao protocolo, de uma forma que preservasse a integridade do estudo, se possível, ou, caso isso não fosse possível, para decidir se a mudança realmente era necessária. Embora nenhum desses fatores tenha alterado o curso do ensaio clínico sobre EC, os resultados do estudo da EC levaram à interrupção de outro estudo de grande porte sobre o assunto.