

# PALESTRA 5

21 de outubro de 2011

**Jonathan D. Mahnken, Ph.D., PStat®**

# Esboço

- ❑ Analisando os dados do estudo
  - Coleta de dados
  - Qualidade dos dados
  - Análise estatística
- ❑ Dados faltantes
- ❑ Relatando resultados clínicos
  - Relatório de estudo clínico integrado
  - Apresentações científicas
  - Manuscritos para publicação

# Analizando Os Dados Do Estudo

- ❑ “Nenhum estudo é melhor que a qualidade de seus dados.”
  - (Friedman et al., p 156)
- ❑ “Durante todas as fases de um estudo, deve ser feito um esforço suficiente para garantir que todos os dados principais cruciais à interpretação do ensaio clínico sejam de alta qualidade.”
  - (Friedman et al., p 157)
- ❑ Auditorias do FDA de 1977-1988
  - 12% tinham sérias deficiências, tais como:
    - Consentimento do paciente
    - Prestação de conta sobre as medicações
    - Desvios de protocolo
    - Valores incorretos

# Coleta De Dados

- ❑ Definição clara de todas as medidas (variáveis)
  - Variáveis resposta (resultados)
    - Pressão arterial sistólica; morte causada por câncer de pulmão
  - Variáveis explicativas (preditora)
    - Grupos de comparação primário
      - Medicamento A vs placebo; medicamento A versus padrão de assistência
  - Co-variáveis (variáveis de ajuste)
    - Fatores que podem influenciar resposta, mas não de interesse primário
      - Idade; raça/etnia
- ❑ Pergunta da pesquisa e tipos de medidas determinam o tipo de análise estatística

# Coleta De Dados (cont)

- ❑ Definição clara de medidas é parte do controle de qualidade
  - Protocolo padronizado com definições
    - Resposta completa
      - Desaparecimento completo de todas as doenças mensuráveis e avaliáveis
      - Sem novas lesões
      - Sem evidência de doença não-avaliável
    - Resposta parcial...
    - Toxicidade
      - Critérios para determinar a gravidade da toxicidade são baseados no Instituto Nacional de Saúde Common Toxicity Criteria (CTC) versão 3.0

# Coleta De Dados (cont)

- ❑ Formulário de relatório de caso (CRFs)
  - Especificações do projeto
  - Variáveis do estudo
  - Formulários de eventos adversos

# Coleta De Dados (cont)

- ❑ Identificar os itens dos dados
  - CRFs devem ser o mais curtos e claros possíveis
  - A equipe que desenvolve os CRFs incluem:
    - Investigador principal
    - Estatístico do estudo
    - Equipe de informática
    - Equipe de Abstração de dados e/ou entrada (que registra dados)
- ❑ Finalizar (lock) Formulários CRF
  - Formulários CRFs e AE travados (locked)
  - Inicie a construção do banco de dados

# Coleta De Dados (cont)

- ❑ CRF deve ser preenchido completamente para *todo sujeito aleatorizado para um tratamento*
- ❑ Informações relacionadas a estudos pré-clínicos é transferida da documentação fonte para os CRFs
  - Resultados impressos de laboratório
  - Livros de laboratório
  - Notas
  - E-mails
  - *Documentos fonte estão geralmente em forma de papel*
- ❑ CRFs podem estar em papel ou em formato eletrônico
  - CRFs eletrônicos podem ser impressos para se manter uma cópia em papel da entrada de dados



# Qualidade dos Dados

- ❑ Inserção de dados é uma parte importante da qualidade dos dados
  - Razões discutidas previamente
- ❑ Garantia de qualidade devem ser práticos
  - Maior insistência na precisão dos “dados principais” (Friedman et al., p 157)
    - Características da linha de base e elegibilidade — dados principais
    - Medidas de resultados primárias e secundárias — dados principais
  - Uma consideração de ordem prática deve ser dada ao equilíbrio entre custo de garantia de precisão vs custo de análise de resultados imprecisos

# Qualidade dos Dados (cont)

- ❑ Apenas membros do estudo aprovados podem completar CRFs
  - Registro de assinaturas para membros aprovados mantidos no local num Fichário do Estudo, o qual deve conter:
    - Informações regulamentares e histórico
    - As notificações de eventos adversos
    - Correspondência do patrocinador
    - Protocolo atual
    - Notificações e resoluções de desvios de protocolo
- ❑ CRFs devem ser terminadas dentro do prazo especificado (ex. 2 semanas) após a disponibilização de informações relevantes
- ❑ Informações sobre o CRF *devem ser idênticas* às do documento fonte

# Qualidade dos Dados (cont)

- ❑ CRFs a serem preenchidos à tinta (preto)
- ❑ Entrada consistente para:
  - Dados em falta: “ND”
  - Desconhecido: “UNK”
- ❑ Marque as caixas claramente com “X” or “√”
- ❑ Correções também à tinta
  - Risque entradas incorretas com uma linha horizontal simples
  - Coloque a informação correta próxima ao erro
    - Inicial, dada e razão para mudar para o próximo erro
- ❑ Não retroaja

# Qualidade dos Dados (cont)

- ❑ Não use corretivo ou apague quaisquer entradas
- ❑ Insira informações adicionais na seção de “comentários” ou “notas de progresso”
  - Não escreva em margens
  - Não utilize abreviações
- ❑ CRF deve ser preenchido completamente por *todo sujeito randomizado para o tratamento*
- ❑ Ao se completar o CRF, o coordenador do estudo no local deve revê-lo tendo em mente:
  - Completude
  - Precisão
  - Consistência interna

# Qualidade dos Dados (cont)

***“Pode haver mais de uma forma correta para se fazer algo na prática clínica, mas para propósitos relacionados ao estudo, só há uma forma.”***

**--Friedman et al., p 161**

# Qualidade dos Dados (cont)

- ❑ Verificações de valores válidos e amplitude
- ❑ Entrada de dados dupla
  - Duas (ou mais) equipes de entrada de dados independentes
  - Base de dados primária e secundária
    - Comparação de todos os dados
    - Discrepâncias verificadas com base nos CRFs
- ❑ Auditoria de dados
  - Amostra
    - Tamanho da amostra depende da certeza da precisão exigida
      - Para alguns dados, amostra de 100% (censo) pode ser apropriada
  - Se o limite de erros for excedido, então uma auditoria mais completa é conduzida

# Análise Estatística

## □ Análises uni variadas

### ■ Estatísticas descritivas

- Medidas contínuas
  - Média, mediana
  - Desvio Padrão, amplitude, amplitude interquartil
- Medidas categóricas
  - Frequências
  - Porcentagens

### ■ Plots

- Medidas contínuas
  - Diagramas em caixa - Box-plots
  - Histogramas

# Análise Estatística (cont)

## □ Análises Bivariadas

### ■ Plots (Diagramas)

- Diagrama de dispersão
- Gráfico de bolhas
- Diagramas em caixa - Box-plots
- Diagrama de barras
- Gráfico de linha

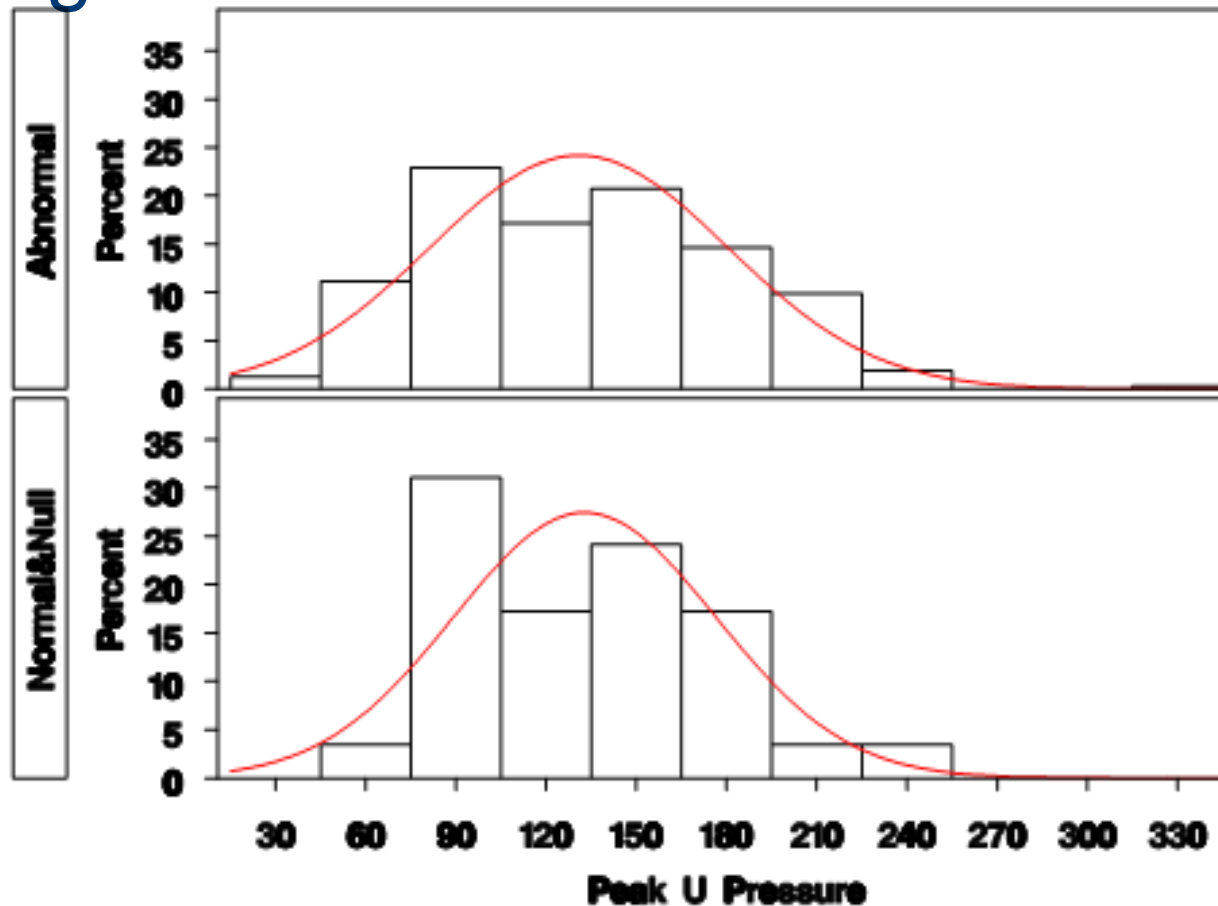
### ■ Tabelas de contingência

- Frequências
- Porcentagens de linha ou coluna



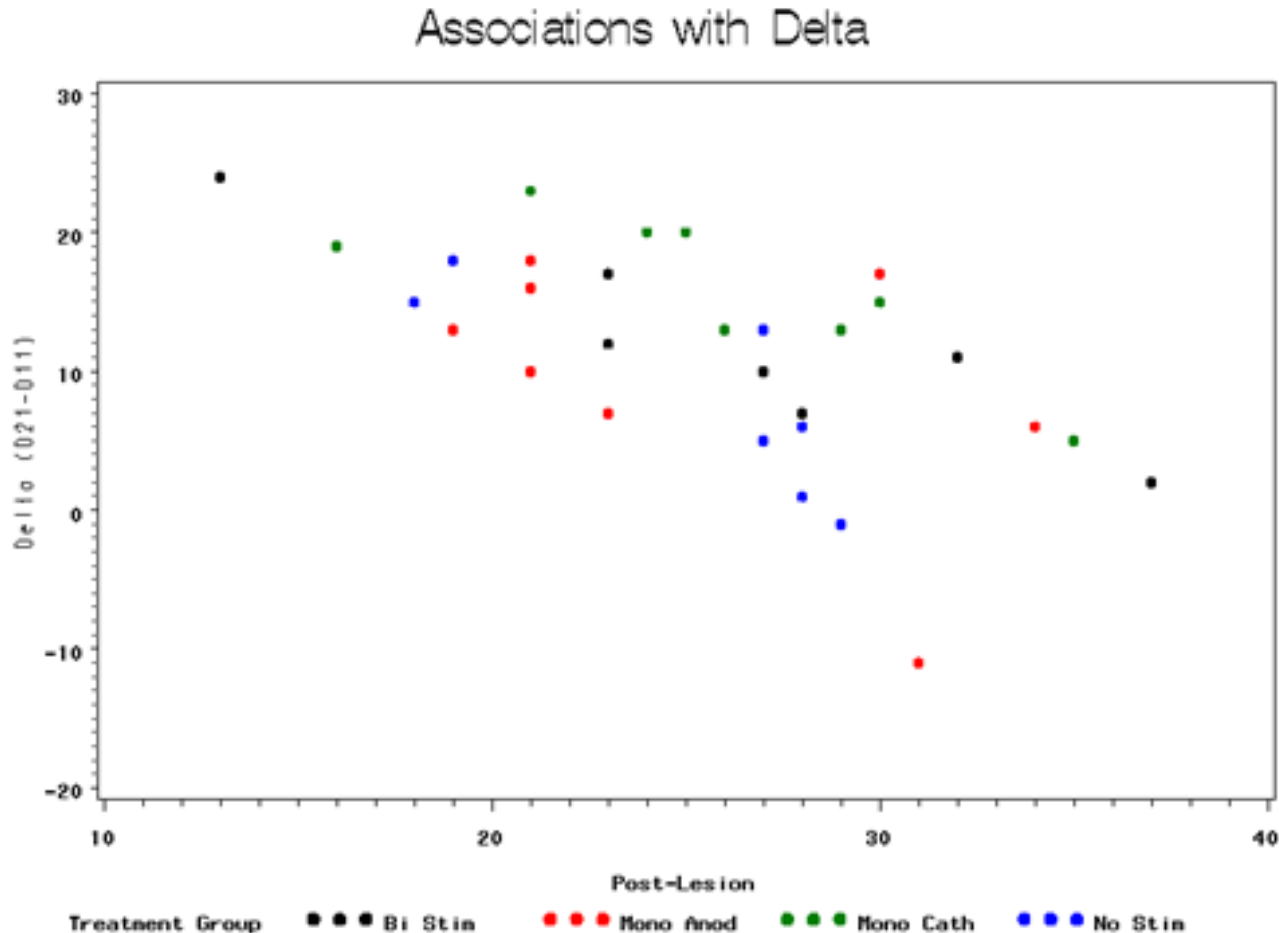
# Análise Estatística (cont)

## □ Histogramas



# Análise Estatística (cont)

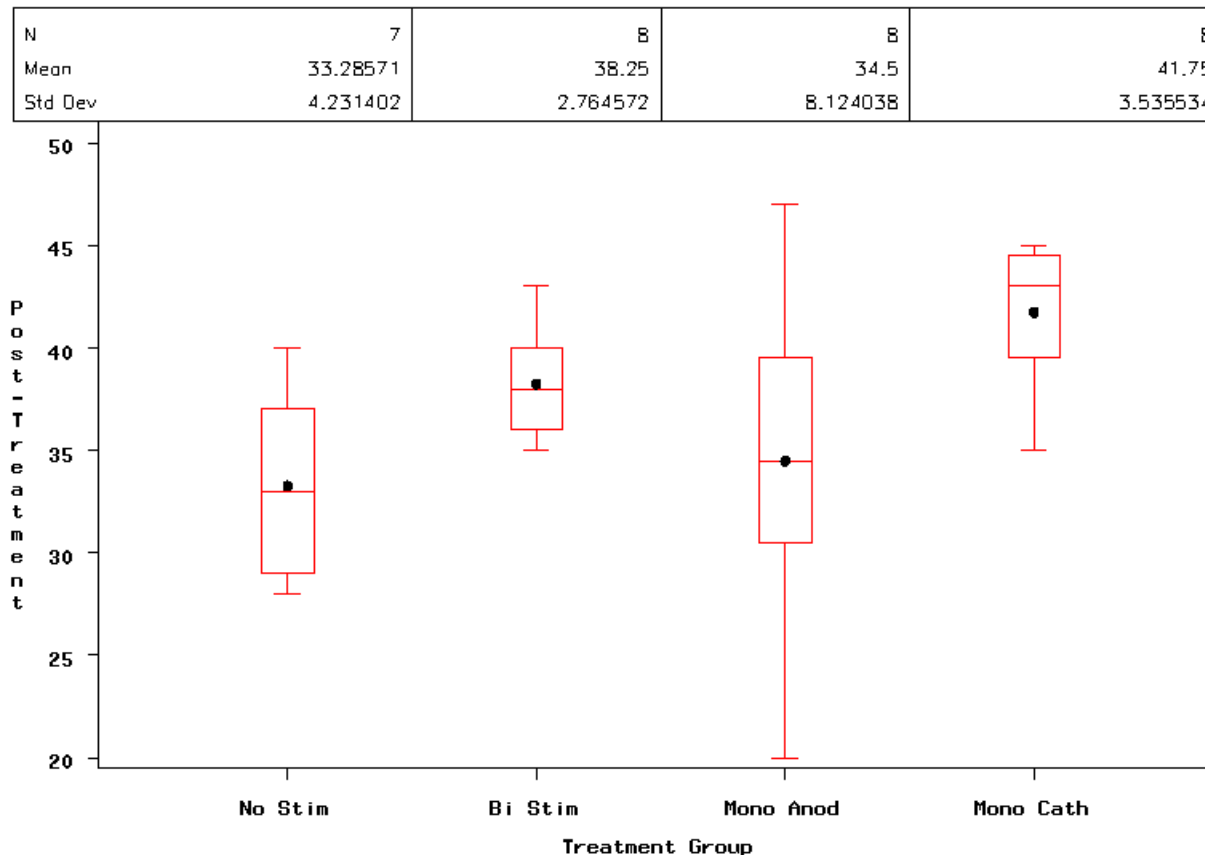
## □ Diagrama de dispersão



# Análise Estatística (cont)

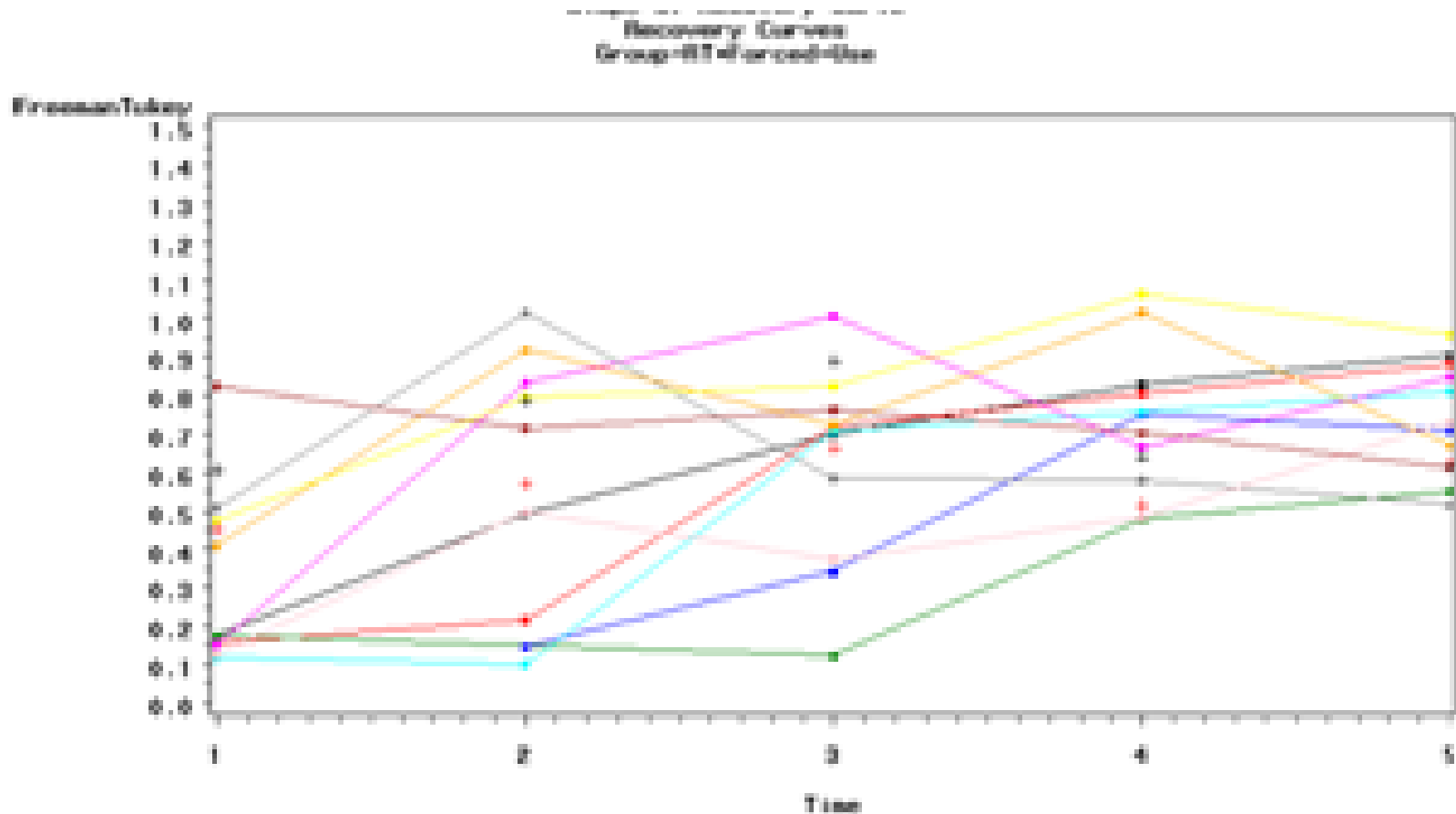
## □ Diagramas em caixa - Box-plots

Treatment Group Comparisons



# Análise Estatística (cont)

## □ Gráfico de linha



# Análise Estatística (cont)

## □ Análises primária e secundária

- Acompanha plano de análise pré-planejada descrita no protocolo do estudo
  - Teste do qui-quadrado de Pearson
  - Teste-T de duas amostras
  - Regressão dos mínimos quadrados ordinários
  - Regressão logística não condicional
- Avalia suposições destes métodos
  - Tamanhos mínimos de amostras
  - Tamanhos de células esperados
  - Testes de Qualidade de ajustamento
  - Gráficos de resíduos
  - Análise de sensibilidade

# Dados faltantes

- ❑ Nem todos sujeitos começando o estudo vão completar o estudo
  - Participantes podem sair, se mudar, morrer durante o estudo, etc.
    - Não é uma preocupação para estudos transversais (cross-sectional)
- ❑ Minimizar perdas para a taxa de follow-up pode exigir um esforço especial
  - “Um investigador precisa se esforçar muito para fazer com que os participantes venham nas suas visitas agendadas para manter mínimas as perdas de follow-up.” (Friedman et al., p 294)
  - Isso pode afetar o projeto do estudo, ex., reduzindo o número de visitas para aumentar a probabilidade de comprometimento do participante

# Dados faltantes (cont)

- ❑ Desequilíbrio entre grupos de tratamento poderiam enviesar a análise quando a falta (ou não) está relacionada ao tratamento
  - Ex., se aqueles que não melhoram com tratamento ativo são mais propensos a ter eventos adversos como uma desistência, um viés é introduzido
- ❑ Poderia ser enviesada sem o desequilíbrio – portanto sempre minimize as perdas para follow-up

# Dados faltantes (cont)

- ❑ Análises complicadas podem necessárias quando há dados faltantes
  - Análise de sensibilidade
    - Faz várias suposições sobre os dados faltantes para ver como os resultados são afetados
  - Imputação múltipla
  - Métodos de dados censurados
  - “Todas as análises deveriam ser apresentadas, não só aquela com os resultados preferíveis.” (Friedman et al., p 295)
- ❑ Métodos estatísticos podem ser insuficientes para superar os vieses potenciais conduzindo os dados faltantes
  - Quando dados faltantes são inevitáveis, foque seus esforços na redução do número de desfechos primários faltantes



# Relatando resultados clínicos

- ❑ “O ensaio funcionou como planejado?” (Friedman et al. p 333)
- ❑ “Como as descobertas se comparam com as de outros estudos?” (Friedman et al. p 333)
- ❑ “Quais são as implicações clínicas das descobertas?” (Friedman et al. p 333)
- ❑ “Os investigadores possuem a obrigação de revisar seu estudo e suas descobertas criticamente e apresentar informações suficientes para que os leitores possam avaliar o ensaio clínico apropriadamente.” (Friedman et al., p 334)

# Relatório de estudo clínico integrado

## ❑ Métodos

- Detalhes sobre o ensaio
  - Projeto
    - Dois-braços
    - Múltiplos centros (Multi-center)
    - Duplo-cego
    - Controlado por placebo
  - Randomização
    - Números aleatórios gerados por computador
    - Randomização bloqueada (Blocked randomization)
    - Envelopes selados
    - Quem gerou a lista?
  - Desvios de protocolo
- Detalhes sobre análise estatística
  - Altamente detalhada

# Relatório de estudo clínico integrado

(cont)

## □ Resultados

- Características de coorte
  - Médias, desvios padrão, amplitudes
  - Frequências e porcentagens
- Comparações de grupos de tratamento
  - Avaliar equilíbrio – alguns podem ser devido ao acaso
  - Quando há desequilíbrio importante, considere ambas as análises ajustadas e brutas
    - ENTRETANTO, a análise primária deve ser exatamente como planejada antes de que o estudo fosse conduzido
- Intenção de tratar vs por análises de protocolo
- Identificar claramente pré-planejado vs resultados geradores de hipóteses (multiplicidade)
- Análise de sensibilidade para suposições e dados faltantes

# Relatório de estudo clínico integrado

(cont)

## ❑ Conclusão

- NÃO super-interprete resultados
  - Ramificações do resultado piloto inicial diferentes do ensaio clínico definitivo
- Generalizabilidade das descobertas do estudo
  - Inclui comparação com outros estudos
- Razões potenciais para descobertas negativas
  - Dose não otimizada
  - Suposições anteriores não alcançadas (distribuição, tamanho do efeito)
    - Tamanho da amostra pequeno demais
  - Problemas de adesão
  - Acaso
- Reconhecer limitações do estudo

# Apresentações Científicas

- ❑ Informações similares apresentadas como relatório para o patrocinador
  - Muitas vezes, grandes limitações de espaço ou tempo
  - Destaques mais importantes descritos
- ❑ Bom descrever descobertas com fotos e gráficos sempre que possível
  - Deve ser capaz de se suportar sozinho
  - Leve tempo suficiente para descrever
    - Pessoas frequentemente apresentam estes rápidos demais e com informações insuficientes para o público entender
- ❑ Esquemas em vez de prosa
  - Não leia os slides na íntegra

# Manuscritos para publicação

- ❑ Informações similares apresentadas como relatório para o patrocinador
  - Muitas vezes, grandes limitações de espaço
  - Destaques mais importantes descritos
- ❑ Use linguagem sucinta, clara e descritiva
  - Use frases curtas com um objetivo único
- ❑ Edite com cuidado
  - Leia o texto em voz alta para minimizar erros de digitação e seções confusas
  - Peça um colega para revisar—MAS somente se você estiver disposto a responder potencialmente às críticas dele
- ❑ Viés de publicação
  - A comunidade científica precisa estar ciente destes resultados também
    - Diferenças em estudos similares (positivas vs negativas) podem indicar subpopulações onde o tratamento é eficaz/não eficaz/prejudicial
      - Por exemplo, pode haver diferenças em critérios de elegibilidade

# Referência

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL:  
*Fundamentals of Clinical Trials*, 3<sup>rd</sup> ed.  
Springer: New York, NY. 1998.