

Ensaio clínico randomizado tipo *stepped wedge*: características, vantagens, desvantagens e aplicabilidade

Carolina Gomes Freitas¹, Maira Tristão Parra¹, Gustavo José Martiniano Porfírio¹; Grupo de Avaliação Crítica da Literatura do Centro Cochrane do Brasil, da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (Brazilian Evidence-based Critical Appraisal Group – BECA Group)

Centro Cochrane do Brasil, Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina e Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo

INTRODUÇÃO

O ensaio clínico controlado randomizado (ECR) é o desenho de estudo experimental ideal para avaliação da efetividade de intervenções terapêuticas ou preventivas. Os ECRs são essenciais para a elaboração de recomendações e diretrizes clínicas terapêuticas ou preventivas baseadas em evidências. O desenho clássico do ECR é o paralelo, no qual os pacientes são alocados para o grupo experimental ou para o grupo controle, sendo que os participantes permanecem no seu respectivo grupo até o final do estudo. O ECR por *cluster* é uma variante do ECR clássico na qual um grupo de pacientes, em vez de cada participante individual, é alocado de forma aleatória para o grupo experimental ou controle;¹ ou seja, neste tipo de ECR, a unidade de randomização é o centro, serviço ou hospital, e não o indivíduo. Já no ECR do tipo cruzado (*crossover*), o paciente funciona como seu próprio controle: em determinado momento do seguimento há um “cruzamento” entre os grupos experimental e controle, de forma que todos os indivíduos são submetidos à intervenção.² O uso dessas variantes do ECR clássico pode ser mais adequado para se testar a efetividade/eficácia de uma intervenção terapêutica ou preventiva específica em determinadas condições clínicas ou tipos de participantes.

Em 1986, os pesquisadores do The Gambia Hepatitis Intervention Study³ utilizaram pela primeira vez a denominação “*stepped wedge*” para descrever um delineamento de ECR cruzado (unidirecional) por *cluster*.⁴ Este trabalho ainda hoje continua em andamento devido ao lento desenvolvimento da doença, e tem como objetivo avaliar a eficácia da vacina concomitantemente com a efetividade do programa de vacinação em crianças para prevenção de câncer hepatocelular e outras doenças hepáticas crônicas causadas pelo vírus da hepatite B.

Em 2011, Mdege e cols. fizeram uma revisão sistemática sobre o uso do ECR *stepped wedge* e identificaram um total de 25 artigos publicados com esse desenho de estudo desde 1986 até 2010, sendo que 50% deles haviam sido publicados após 2007, sugerindo assim, uma tendência de emprego crescente deste tipo de ECR.⁵ Considerando esse crescente uso, torna-se importante que pesquisadores, profissionais da saúde e tomadores de decisão conheçam as principais características, usos, vantagens e desvantagens deste novo desenho de estudo comparativo, prospectivo e experimental.

OBJETIVO

Apresentar as principais características, vantagens, desvantagens e usos do ECR tipo *stepped wedge*.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca simples na base de dados Medline via PubMed utilizando a expressão “*stepped wedge*”. As referências identificadas foram avaliadas pelos autores e selecionadas para leitura na íntegra se descrevessem: característica(s); aplicabilidade/uso(s); vantagens; e/ou desvantagens dos ECR tipo *stepped wedge*. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em quatro categorias (características, aplicabilidade, vantagens e desvantagens) e discutidos junto com os membros do Grupo de Avaliação Crítica da Literatura do Centro Cochrane do Brasil e da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (BECA Group). As avaliações finais foram reunidas dentro das quatro categorias mencionadas e são apresentadas a seguir de forma descritiva.

¹Assistente de Pesquisa do Centro Cochrane do Brasil (CCB). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

²Assistentes de Pesquisa do Centro Cochrane do Brasil (CCB). Doutorandos do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

RESULTADOS

Características de um ensaio *stepped wedge*

O desenho denominado *stepped wedge* é uma variação do ECR *cluster*, com o diferencial de que todos os *clusters* receberão a intervenção, ao longo do tempo. Uma vez iniciada, a intervenção é mantida até o final do estudo,⁶ o que o caracteriza como um *crossover* unidirecional (Figura 1).⁷ Em relação ao *crossover* convencional, a distinção é que os *clusters* realizam o cruzamento não simultaneamente e a randomização, neste caso, é realizada para estabelecer o momento em que cada *cluster* iniciará a intervenção.⁴ Cada momento em que uma nova unidade (grupo) inicia a intervenção é chamado de *step*; a mensuração da variável de interesse é realizada antes e depois de cada *step*.⁵ Este tipo de desenho permite que a análise dos desfechos seja realizada tanto transversalmente (comparação entre os *clusters* que formam o grupo controle e intervenção a cada *step*), quanto longitudinalmente (comparação intra *cluster*, antes e após a intervenção). A unidade de alocação dos ECR *stepped wedge* pode ser tanto o indivíduo^{8,9} quanto o *clusters*.^{3,10-15} e não há restrição para número mínimo ou máximo de *steps* ou de grupos.

Vantagens

O delineamento *stepped wedge* permite a implementação da intervenção em uma fração reduzida de *clusters* por vez⁶ e essa possibilidade de conduzir um estudo contornando restrições logísticas e/ou financeiras se mostra como sua principal vantagem, considerando situações onde um único grupo de especialistas necessita realizar treinamento *in loco* para a implementação da intervenção ou quando há limitações para a mobilização de todo o investimento no momento inicial. Por exemplo, em um cenário de implementação de uma intervenção para prevenção de obesidade infantil na rede pública de ensino, um grupo de pesquisadores oferece treinamento aos professores da primeira escola, que a partir de então implementam a intervenção nos alunos daquela escola. Em seguida, os pesquisadores se deslocam para

outra escola onde realizam o treinamento de novos professores, enquanto a orientação continua na primeira escola.

O *stepped wedge* também pode ser indicado para determinar qual o melhor momento de início de uma intervenção ao longo da evolução da doença/situação clínica e por quanto tempo ela deve ser administrada.⁷ O desenho permite ainda um aumento no tamanho dos grupos de intervenção, uma vez que todas as unidades receberão a intervenção em algum momento do estudo.

Desvantagens

O delineamento *stepped wedge* é mais longo do que um ECR paralelo e sua duração equivale à duração de um ECR tradicional multiplicada pelo número de *steps* planejados.⁵ Adicionalmente, a longa duração do *stepped wedge* aumenta o risco de perda de seguimento de pacientes, especialmente dos últimos *clusters* que receberão a intervenção.⁵ Outra desvantagem do ECR *stepped wedge* seria o fato de que os sujeitos que fizeram parte do grupo randomizado para inclusão no final do estudo serão submetidos a diversas avaliações antes de receberem a intervenção, o que pode ser considerado como um desgaste desnecessário.⁵ O fato de que todos os pacientes serão submetidos à intervenção também pode ser considerado uma limitação quando não existe evidência de benefício ou a quando a probabilidade desse benefício é pequena.⁵

Aplicabilidade/uso

As principais justificativas para o uso de ECR *stepped wedge* são restrições financeiras ou logísticas e questões relacionadas a aspectos éticos. A criação deste tipo de ECR no estudo africano sobre vacina para hepatite na prevenção de carcinoma hepático foi motivada por restrições financeiras, que impediam o início simultâneo da intervenção em todos os *clusters*, como ocorre no ECR paralelo.³ Outro motivo que justificaria o uso do delineamento *stepped wedge* é a restrição logística, conforme abordado anteriormente no exemplo da prevenção da obesidade infantil.

O ECR *stepped wedge* tem sido utilizado para avaliar os resultados da implementação de programas de saúde pública de intervenções que já se mostraram úteis (intervenções com eficácia comprovada) ou quando se espera de antemão um resultado benéfico da intervenção que será aplicada.^{4,16} Nesses casos, seria antiético deixar de oferecer ou interromper o uso da intervenção para um grupo de participantes, o que inviabilizaria a realização de um ECR clássico ou tipo *crossover*.

DISCUSSÃO

O ECR *stepped wedge* vem sendo cada vez mais utilizado ao longo dos anos.^{4,16} Considerando as suas características em relação ao ECR clássico, o *stepped wedge* tem duas principais diferenças: 1) a randomização do momento de administração da intervenção (*clusters* ou indivíduos) em etapas, e 2) o cruzamento unidirecional para o grupo de intervenção. Cabe dizer,

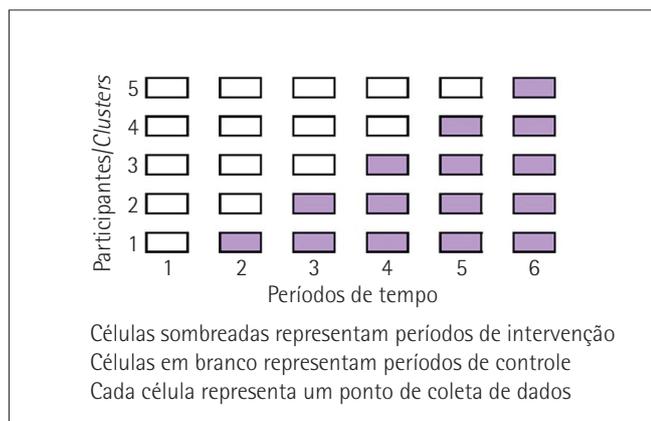


Figura 1. Exemplo do desenho de um *stepped wedge design*.⁷

no entanto, que estas características são apenas adaptações de características já existentes nos ECR tipo *cluster* e *crossover*.

O surgimento do ECR *stepped wedge* se mostra intimamente relacionado com o contexto logístico e de saúde pública onde estava inserido: a avaliação de um programa público de vacinação na redução da infecção de HBV em uma área endêmica e a concomitante avaliação da eficácia da vacina na prevenção de desfechos a longo prazo relacionados à hepatite B.³ Neste cenário, onde a restrição financeira exigia que este programa fosse implementado gradualmente, houve o interesse em se estudar a eficácia da vacina a longo prazo. Essas necessidades levaram os investigadores a modificarem o ECR tipo *cluster* programado e a adicionar novas unidades, que passaram a receber a intervenção ao longo do tempo, deixando de ser grupos controle e se tornando grupos intervenção. Esse desenho então passou a ter uma característica de *crossover* unidirecional e recebeu a nomeação de *stepped wedge*.³

Em relação às vantagens do desenho, a possibilidade de implementação da intervenção aos poucos se mostra como uma vantagem considerável, especialmente diante de um cenário de recursos financeiros limitados e da necessidade de treinamento de equipes em centros diferentes e/ou distantes. No Gambia Hepatitis Intervention Study, por exemplo, o alto custo da vacina foi um fator complicador para a implementação simultânea em todos os *clusters*.³ Entretanto, ainda que os gastos necessários para o início do estudo sejam menores, o tempo mais longo do estudo pode se refletir em um custo final maior do que aquele envolvido em um ECR clássico. Ganha relevância ainda a observação de que mesmo os grupos nos momentos de controle precisarão ser avaliados quanto aos desfechos do estudo a cada *step*, de forma que o custo relacionado com as medições e avaliações não é reduzido. Apesar de não haver consenso, sugere-se ainda que o tamanho da amostra no desenho *stepped wedge* pode ser reduzido em relação aos ECR *cluster*.⁷

O tempo de duração dos ECR *stepped wedge* pode ser mais longo.⁵ Este tempo está diretamente relacionado ao número de *steps* planejados e à quantidade de medições durante o seguimento, sendo esta uma desvantagem desse tipo de estudo, especialmente diante da possibilidade de perda de participantes durante o estudo. No entanto essas perdas também podem ocorrer em ECR clássicos longos.

Um ponto controverso que pode ser tanto positivo^{6,16} quanto negativo⁵ é o aspecto ético do cruzamento unidirecional de todos os participantes para o grupo de intervenção. A garantia de recebimento da intervenção a todos os sujeitos é destacada como vantajosa, no entanto, ela só se torna válida em um cenário onde a intervenção do estudo for eficaz ou apresentar probabilidade real de o ser.

O *stepped wedge* mostrou-se útil especialmente para avaliar o sucesso da implementação de programas de saúde pública. Essa observação é importante diante da constatação de que, nessa área de pesquisa, predomina a utilização de estudos transversais ou pré e pós-intervenção, desenhos considerados menos

robustos e que tendem a superestimar o efeito das intervenções.⁴ Porém, uma vez que todos os participantes de um ECR *stepped wedge* receberão a intervenção em algum momento do estudo, esse desenho não seria recomendado para intervenções cuja eficácia ainda não é conhecida. Nesse cenário, o recomendado seria realizar primeiramente um ECR paralelo e, caso a intervenção demonstrasse ser benéfica, oferecê-la também ao grupo controle ao final da pesquisa.

CONCLUSÃO

O *stepped wedge* é um desenho de ECR *crossover* unidirecional no qual todos os participantes recebem a intervenção em algum momento do estudo. A randomização é empregada para se determinar em que momento cada unidade (indivíduo ou *cluster*) irá receber a intervenção. Esse tipo de desenho de estudo é útil especialmente para avaliar a efetividade de implementação de intervenções ou de programas de saúde pública comprovadamente benéficos. Nesse contexto, o ECR *stepped wedge* é superior aos estudos observacionais e não randomizados habitualmente utilizados e permite contornar obstáculos logísticos ou financeiros. Contudo, em relação à avaliação da eficácia de intervenções, o *stepped wedge* parece não trazer vantagens frente aos desenhos convencionais. Sendo esse tipo de desenho de estudo ainda relativamente novo, existem controvérsias quanto aos seus pontos fortes e limitações. São necessários mais estudos, experiências e avaliações críticas metodológicas para melhor esclarecer esses aspectos.

REFERÊNCIAS

- Hahn S, Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Methodological bias in cluster randomised trials. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:10.
- Mills EJ, Chan AW, Wu P, et al. Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials*. 2009;10:27.
- The Gambia Hepatitis Intervention Study. The Gambia Hepatitis Study Group. *Cancer Res*. 1987;47(21):5782-7.
- Mdege ND, Man MS, Taylor Nee Brown CA, Torgerson DJ. Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials shows that design is particularly used to evaluate interventions during routine implementation. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(9):936-48.
- Kotz D, Spigt M, Arts IC, Crutzen R, Viechtbauer W. Use of the stepped wedge design cannot be recommended: a critical appraisal and comparison with the classic cluster randomized controlled trial design. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(12):1249-52.
- Hussey MA, Hughes JP. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(2):182-91.
- Woertman W, de Hoop E, Moerbeek M, et al. Stepped wedge designs could reduce the required sample size in cluster randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):752-8.
- Levy RW, Rayner CR, Fairley CK, et al. Multidisciplinary HIV adherence intervention: a randomized study. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18(12):728-35.
- Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293(22):2719-25.
- Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1999;30(2):203-8.

11. Somerville M, Basham M, Foy C, et al. From local concern to randomized trial: the Watcombe Housing Project. *Health Expect*. 2002;5(2):127-35.
12. Fairley CK, Levy R, Rayner CR, et al. Randomized trial of an adherence programme for clients with HIV. *Int J STD AIDS*. 2003;14(12):805-9.
13. Hughes J, Goldenberg RL, Wilfert CM, et al. Design of the HIV prevention trials network (HPTN) protocol 054: A cluster randomized crossover trial to evaluate combined access to Nevirapine in developing countries. *UW Biostatistics Working Paper Series*. 2003;195. Disponível em: <http://biostats.bepress.com/uwbiostat/paper195/>. Acessado em 2013 (19 ago).
14. Priestley G, Watson W, Rashidian A, et al. Introducing Critical Care Outreach: a ward-randomised trial of phased introduction in a general hospital. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1398-404.
15. Ciliberto MA, Sandige H, Ndekha MJ, et al. Comparison of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food with standard therapy in the treatment of malnourished Malawian children: a controlled, clinical effectiveness trial. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):864-70.
16. Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:54.

Agradecimentos: aos membros do Grupo de Avaliação Crítica da Literatura do Centro Cochrane do Brasil, da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (Brazilian Evidence-based Critical Appraisal Group – BECA Group): Rachel Riera, Maria Regina Torloni, André Telis, Caroline Sousa Costa, Cybele Moreira, Arnaldo Alves da Silva, Sandra Zimpel, Márcia Andreyra Zanon, Maria do Desterro, Alessandra de Sousa Pedrosa, Edna Morais, Beatriz Fioretti.

EDITOR RESPONSÁVEL POR ESTA SEÇÃO

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor do Centro Cochrane do Brasil e Diretor Adjunto da Associação Paulista de Medicina (APM).

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Maíra Tristão Parra
Rua Borges Lagoa, 564 – cj 63 – Ed. Espaço São Paulo
Vila Clementino – São Paulo (SP)
CEP 04038-000
E-mail: mairatparra@gmail.com
E-mail: crlngomesfreitas@gmail.com

Fonte de fomento: Bolsistas Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) – Brasil (matrículas 7288435, 7288331 e 79124, respectivamente CGF, MTP GJMP)

Conflito de interesse: nenhum

Data de entrada: 5 de agosto de 2013

Data da última modificação: 5 de agosto de 2013

Data de aceitação: 23 de agosto de 2013

PALAVRAS-CHAVE:

Ensaio clínico controlado aleatório.
Revisão.
Metodologia.
Epidemiologia.
Características de estudos epidemiológicos como assunto.

RESUMO

Introdução: O *stepped wedge design* é um tipo de ensaio clínico randomizado por *cluster* que vem sendo usado recentemente como opção para estudos de avaliação de efetividade/eficácia. Por ser relativamente novo e pouco conhecido em nosso meio, apresentamos as principais características desse tipo de estudo e discutimos sua aplicabilidade, vantagens e desvantagens.

Tipo de estudo e local: Estudo descritivo na Universidade Federal de São Paulo.

Métodos: Foi realizada revisão da literatura no Medline via Pubmed com busca do termo “*stepped wedge*”. Os estudos identificados foram selecionados quando descreviam informações relacionadas ao desenho classificadas nas categorias: características, vantagens, desvantagens e aplicabilidade.

Resultados: Com base nas informações obtidas nos estudos identificados, apresentamos e discutimos as principais características, aplicabilidade, vantagens e desvantagens do desenho *stepped wedge*.

Conclusão: O desenho *stepped wedge* é um ensaio clínico melhor direcionado para a avaliação da implementação de intervenções de saúde pública. Também pode ser útil para determinar qual o melhor momento para iniciar uma intervenção ao longo da evolução da doença e qual a duração mais adequada da intervenção. Sua principal vantagem está relacionada a aspectos logísticos e menor tamanho de amostra, e sua principal desvantagem parece estar relacionada ao maior tempo de seguimento.