

Investigação Aplicada I

Aula 2

1º Semestre 2016/17

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

igrodrigues@ualg.pt; ESSUAlg: gabinete 2.06

Prof. Inês Rodrigues

Elementos de um Trabalho de Investigação

Elemento	Objectivo
Objetivo do trabalho Relevância	Que questões o estudo abordará? Porque motivo as questões são importantes?
Delineamento Espaço temporal Abordagem epidemiológica	Qual a estrutura do estudo?
População em estudo Critérios de inclusão Métodos de amostragem	Quem são os alvos do estudo?
Variáveis Independentes (ou de previsão) Dependentes (ou de desfecho)	Que medições serão realizadas?
Aspectos estatísticos Hipóteses Tamanho da amostra Abordagem analítica	Qual o tamanho do estudo e como será feita a sua análise?

Objetivos

Pergunta de partida ou questão que o investigador deseja resolver

Questão inicial ou de carácter geral (exemplos)

- Determinado tratamento é eficaz em determinada patologia?
- Determinado método de diagnóstico é eficaz na determinação da situação patológica?

Nota: Uma boa pergunta de partida deverá basear-se em factos, ser interessante, inovadora, ética e relevante

Objetivos

Perguntas mais específicas

- Permitem tornar a pergunta de partida mais objectiva e auxiliam no planeamento do estudo (exemplos)
 - Qual a faixa etária e sexo dos indivíduos?
 - Com que frequência é efectuado o tratamento?
 - O tratamento possui efeitos secundários?

Relevância

Justificação do estudo

Porquê este tema?

O que se sabe sobre o tema?

Porque razão o objectivo do estudo é importante?

Quais os resultados esperados do estudo?

De que forma podem contribuir para o aperfeiçoamento de ... ?

De forma podem contribuir para o avanço no conhecimento sobre ...?

Delineamento

Estudos observacionais

- Estudos descritivos:
 - *Case reports, case series, cross-sectional studies, ecological studies*
- Estudos analíticos (relações causa-efeito)
 - *Case-control studies, cohort studies*

Estudos experimentais (ensaio clínico)

- *Case-control studies, cohort studies*

Estudos Observacionais

	<i>Case reports</i>	<i>Case series</i>	<i>Cross-sectional studies</i>	<i>Ecological studies</i>	<i>Case-control*</i>	<i>Cohort**</i>
Indivíduos	1 caso	>1	>1 avaliação individual	>1 sumário Grupo de indivíduos	Dois grupos	Dois grupos
Características	Descreve caso único	Descreve grupo de casos	Descrição pontual no tempo	Usual por área geográfica	Grupo de doentes e de sãos	Um grupo exposto a factor de risco
Orientação	Presente	Presente	Presente	Presente	Passado	Futuro
Tempo	Curto	Curto	Curto	Curto	Curto	Longo
Custo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	elevado
Objectivo	Gerar Hipóteses	Gerar Hipóteses	Gerar Hipóteses	Gerar Hipóteses	Testar Hipóteses	Testar Hipóteses
Potenciais problemas			Variação sazonal	Variabilidade ecológica	Viés nos grupos	Desgaste

- *Permite estudar doenças raras e múltiplas causas da doença
- ** Permite estudar múltiplos resultados de uma exposição a um factor de risco

Delineamento

Estudos Experimentais aplicados

Usam normalmente animais ou células de pacientes como modelo biológico.

Comparam a função normal de Sistemas/Células com a função patológica.

Podem ser usados para estudar novos métodos de diagnóstico e terapêutica.

Contribuem para a identificação da etiologia de diversas patologias

Estudos experimentais

Apresentam manipulação de intervenções diretas sobre os indivíduos/animais modelo/células/sistemas biológicos em estudo.

São comparados com indivíduos/animais modelo/células/sistemas biológicos controlo, ou seja, com as mesmas características e com ausência de manipulação

Exemplos:

Ensaio clínico randomizado

Determinação de factores de risco biológicos

Identificação de doenças genéticas

Comparação de métodos de diagnóstico e terapêutica

População em Estudo

- Identificar critérios de seleção que definam população-alvo
- Identificar critérios de exclusão que definam a não população
- Definição da forma de recrutamento, por forma a garantir a obtenção de um número suficiente de indivíduos (amostra da população)

Variáveis em Estudo

São os parâmetros que incluímos no nosso estudo e sobre os quais queremos trabalhar.

- Variáveis independentes
 - Em geral são pressupostas, do ponto de vista biológico, como precedentes
- Variáveis dependentes
 - Em geral são pressupostas, do ponto de vista biológico, como consequentes

Variáveis em Estudo

- Variáveis independentes: São parâmetros sobre os quais se estuda a variação do parâmetro a testar
- Variáveis dependentes: São parâmetros sobre os quais se avalia o efeito da variação a testar

Estudos experimentais

As variáveis independentes são manipuladas pelo investigador

Delineamento experimental

Permite observar os efeitos dessa intervenção na variável dependente.

Como?

Aspectos estatísticos

Planeamento do tratamento e análise dos dados

- Formulação das hipóteses a analisar
- Definição do tamanho da amostra
- Representatividade das diferentes características da amostra
- Testes estatísticos a aplicar para obter as respostas às questões iniciais
- Aceitação ou rejeição da diferença entre as variáveis

Elaboração de um Pré-Projecto

- **Título**

- Curto e claro

- **Objectivo do estudo**

(ou Pergunta de partida) Pertinente, abrangente e atual

- **Relevância**

- Factos conhecidos
 - Problemas existentes
 - Importância dos resultados esperados

Elaboração de um Pré-Projecto

- **Delineamento**

- População em estudo
- Critérios de inclusão (ou de seleção)
- Método de amostragem
- Amostra válida

- **Variáveis em estudo**

- Independentes e dependentes

- **Aspectos estatísticos**

- Hipótese a testar
- Tamanho da amostra, testes a utilizar e respectiva potência

Trabalho Prático I

Analise os resumos e indique em uma única frase:

- Objetivo do estudo
- Variáveis independentes e dependentes
- População amostrada.
- Qual é o delineamento do estudo
- Qual a principal inferência do estudo e para que população pode ser feita?
- Que potenciais erros podem ser cometidos ao realizar essa inferência?

Detection of activated KRAS from cancer patient peripheral blood using a weighted enzymatic chip array. [J Transl Med. 2014 May 26;12\(1\):147.](#)

Abstract

BACKGROUND:

The KRAS oncogene was one of the earliest discoveries of genetic alterations in colorectal and lung cancers. Moreover, KRAS somatic mutations might be used for predicting the efficiency of anti-EGFR therapeutic drugs. The purpose of this research was to improve Activating KRAS Detection Chip by using a weighted enzymatic chip array (WEnCA) platform to detect activated KRAS mutations status in the peripheral blood of non-small-cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CRC) patients in Taiwan.

METHODS:

Our laboratory developed an Activating KRAS Detection Chip and a WEnCA technique that can detect activated KRAS mutation status by screening circulating cancer cells in the surrounding bloodstream. We collected 390 peripheral blood samples of NSCLC patients (n = 210) and CRC patients (n = 180) to evaluate clinical KRAS activation using this gene array diagnosis apparatus, an Activating KRAS Detection Chip and a WEnCA technique. Subsequently, we prospectively enrolled 88 stage III CRC patients who received adjuvant FOLFOX-4 chemotherapy with or without cetuximab. We compared the chip results of preoperative blood specimens and their relationship with disease control status in these patients.

RESULTS:

After statistical analysis, the sensitivity of WEnCA was found to be 93%, and the specificity was found to be 94%. Relapse status and chip results among the stage III CRC patients receiving FOLFOX-4 plus cetuximab (n = 59) and those receiving FOLFOX-4 alone (n = 29) were compared. Among the 51 stage III CRC patients with chip negative results who were treated with FOLFOX-4 plus cetuximab chemotherapy, the relapse rate was 33.3%; otherwise, the relapse rate was 48.5% among the 23 out of 88 patients with chip negative results who received FOLFOX-4 alone. Negative chip results were significantly associated to better treatment outcomes in the FOLFOX-4 plus cetuximab group (P = 0.047).

CONCLUSIONS:

The results demonstrated that the WEnCA technique is a sensitive and convenient technique that produces easy-to-interpret results for detecting activated KRAS from the peripheral blood of cancer patients. We suggest that the WEnCA technique is also a potential tool for predicting responses in CRC patients following FOLFOX-4 plus cetuximab chemotherapy.

Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1547-1554.

Objectives The aim of this study was to determine the long-term prognosis with postoperative markers of myocardial ischemia and infarction.

Background Cardiac troponins (cTn) are superior to creatine kinase-MB fraction (CK-MB) in detecting perioperative myocardial infarction (PMI). However, their threshold levels signifying PMI and their long-term prognostic value are not yet determined.

Methods A cohort of 447 consecutive patients who underwent 501 major vascular procedures was prospectively studied. Perioperative continuous 12-lead electrocardiogram monitoring, cardiac troponin-I (cTn-I) and/or cardiac troponin-T (cTn-T), and CK-MB levels on the first three postoperative days, and long-term survival were determined. The association of different cutoff levels of CK-MB, troponin, and ischemia duration with long-term survival was investigated.

Results Between 14 (2.9%) and 107 (23.9%) of the patients sustained PMI, depending on the biochemical criteria used. Elevated postoperative CK-MB, cTn, and prolonged (>30 min) ischemia, at all cutoff levels examined, predicted long-term mortality independent of the preoperative predictors: patient's age, type of vascular surgery, previous myocardial infarction, and renal failure (Cox multivariate analysis). Both CK-MB >10% and cTn-I >1.5 ng/ml and/or cTn-T >0.1 ng/ml independently predicted a 3.75-fold and 2.06-fold increase in long-term mortality ($p = 0.006$ and 0.012 , respectively). Similarly, both CK-MB >5% and cTn-I >0.6 ng/ml and/or cTn-T >0.03 ng/ml independently predicted a 2.15-fold and 1.89-fold increase in mortality ($p = 0.018$ and 0.01 , respectively). Patients with both these markers elevated had a 4.19-fold increase in mortality ($p < 0.001$).

Conclusions Postoperative CK-MB and troponin, even at low cutoff levels, are independent and complementary predictors of long-term mortality after major vascular surgery.