

PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 13 de abril de 2022

Estatísticas de saúde e design de estudo para o resto de nós por Michael Passwater

OMNS (13 de abril de 2022) Dada a enxurrada de informações de saúde nas notícias, o aumento no número de revistas médicas e de saúde e publicações em revistas, blogs, postagens em mídias sociais, sites e opiniões de familiares e amigos, este breve visão geral é uma tentativa de ajudar o leitor a avaliar manchetes e descobertas relacionadas à saúde humana. Lendo os feeds de notícias hoje, pode-se sentir cercado por dados em um deserto de informações.

Determinar se duas coisas entre muitas estão meramente associadas, coincidentemente vistas juntas como dois estranhos passando em uma cafeteria lotada da cidade, ou verdadeiramente causais, com uma seguindo a outra de forma confiável em um padrão consistente e previsível, é difícil. O corpo humano contém 60 mil milhas de vasos sanguíneos e mais de 37 trilhões de células. Estima-se que cada uma dessas células tenha aproximadamente um bilhão de reações químicas por segundo. Nutrientes essenciais são bioquímicos e minerais necessários ao corpo para construir sua extensa estrutura e desempenhar suas funções sofisticadas. Além disso, o comportamento humano interagindo com o ambiente é complexo e afeta o corpo de inúmeras maneiras. Portanto, uma pergunta relevante é: como pode um estudo de uma ou duas variáveis em uma complexa rede bioquímica determinar de forma confiável uma relação causal com um resultado específico – em outras palavras, como pode diferenciar uma miragem de um oásis? Um olhar mais atento ao desenho e análise do estudo pode melhorar a avaliação da significância das suposições passadas e as últimas notícias de saúde.

Design de estudo

Um objetivo básico da investigação científica no campo das ciências da saúde é isolar uma variável e estudar o impacto da mudança dessa variável. Nesse contexto, uma variável é uma característica que difere de uma pessoa ou grupo para outro, ou que pode mudar ao longo do tempo dentro de uma determinada pessoa, podendo ser medida ou categorizada. Ao estudar as mudanças em uma variável, mantendo todas as outras constantes, cada resultado específico pode ser atribuído à mudança que o causou. Em sistemas simples isso funciona bem. Por exemplo, plantas do mesmo lote de sementes podem ser divididas em grupos diferentes, e cada grupo de plantas pode ser exposto a quantidades iguais de um comprimento de onda de luz diferente. Resultados como o crescimento das plantas podem ser medidos, e a conexão entre as mudanças na variável (comprimento de onda da luz) e o resultado (crescimento) pode ser avaliada.

No entanto, à medida que o sistema de interesse a estudar se torna mais complexo, isolar uma única variável torna-se mais desafiador. Em um sistema complexo, muitas vezes é difícil descobrir a mudança de variável ideal para descobrir o que causa uma condição ou doença. O corpo humano é uma rede extremamente complexa de sofisticados sistemas físicos, químicos, mentais e emocionais. Encontrar grandes grupos de humanos que são verdadeiramente idênticos é impossível. Muitas características humanas interagem umas

com as outras fazendo com que uma única mudança de variável tenha muitas consequências não intencionais (que podem não ser medidas dentro de um determinado estudo). Uma mudança em uma única variável pode não desencadear importantes benefícios sinérgicos que ocorreriam se o conjunto completo de variáveis relevantes fosse otimizado em vez de apenas um elemento do conjunto.

A sinergia de nutrientes é importante no bem-estar humano porque os nutrientes trabalham juntos para apoiar um corpo saudável. Deixar um ou mais nutrientes em um estado deficiente ao testar o efeito de um único outro nutriente é uma abordagem ruim. Por exemplo, a vitamina D, a selenocisteína e o magnésio têm fortes co-dependências nas vias bioquímicas, cada uma sendo um fator limitante da taxa para a outra. Estudar o efeito de variar um sem garantir níveis adequados dos outros pode produzir resultados enganosos. A vitamina K2 também é um parceiro importante para a vitamina D. No entanto, medir e combinar o conjunto completo de nutrientes essenciais para todos os participantes de um estudo exige muitos recursos e é difícil.

Para aqueles que conduzem e revisam a pesquisa de nutrientes, abaixo estão as "regras" publicadas por Robert P. Heaney em seu artigo de referência "Diretrizes para otimizar o design e a análise de estudos clínicos de efeitos de nutrientes" [\[1\]](#)

<p>Caixa 1 Regras para estudos clínicos individuais de efeitos de nutrientes.</p> <ol style="list-style-type: none">1. O estado nutricional basal deve ser medido, usado como critério de inclusão para entrada no estudo e registrado no relatório do estudo.2. A intervenção (ou seja, mudança na exposição ou ingestão de nutrientes) deve ser grande o suficiente para alterar o status dos nutrientes e deve ser quantificada por análises adequadas.3. A mudança no estado nutricional produzida naqueles inscritos nos ensaios deve ser medida e registrada no relatório do ensaio.4. A hipótese a ser testada deve ser que uma mudança no estado nutricional (não apenas uma mudança na dieta) produza o efeito desejado.5. O status de co-nutrientes deve ser otimizado para garantir que o nutriente teste seja o único fator limitante da resposta relacionado à nutrição.	<p>Quadro 2 Regras para inclusão de estudos em revisões sistemáticas e metanálises.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Os estudos individuais selecionados para revisão para meta-análise devem ter atendido aos critérios listados no Quadro 1 para ensaios de nutrientes.2. Todos os estudos incluídos devem ter começado com os mesmos valores de estado nutricional basal ou semelhantes.3. Todos os estudos incluídos devem usar as mesmas doses ou doses semelhantes.4. Todos os estudos incluídos devem ter utilizado a mesma forma química do nutriente e, caso sejam utilizados alimentos como veículo para o nutriente teste, todos os estudos devem ter utilizado a mesma matriz alimentar.5. Todos os estudos incluídos devem ter o mesmo status de co-nutrientes.6. Todos os estudos incluídos devem ter períodos aproximadamente iguais de exposição à ingestão alterada.
--	---

Outros excelentes artigos específicos para o design de pesquisa em nutrição incluem:

- Robert G. Smith (2022) "Vitaminas e minerais para reduzir o risco de doenças: aumentando as evidências". Serviço de notícias sobre medicina ortomolecular <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n10.shtml>
- Richard Z. Cheng (2020) "Covid-19 destaca as deficiências da medicina baseada em evidências". J Orthomol Med. 35:1-7. <https://isom.ca/article/covid-19-highlights-the-shortcomings-of-evidence-based-medicine>

Cegueira

Além de isolar variáveis de interesse e controlar outras variáveis, há muitos outros aspectos do desenho do estudo. *O cegamento* refere-se a se os participantes do estudo e os observadores estão cientes de qual tratamento foi dado a qual pessoa ou grupo. Um *único estudo cego* normalmente significa que os sujeitos não sabem qual tratamento é dado, mas os observadores estão cientes. Um *duplo cego* estudo indica que nem os sujeitos nem os observadores estão cientes de qual tratamento é dado. O cegamento é uma tentativa de eliminar o preconceito. Observadores entusiasmados com uma nova intervenção são mais propensos a ver efeitos positivos nas pessoas que a recebem – e menos propensos a ver benefícios quando uma intervenção com a qual não estão entusiasmados é usada. E os pensamentos, comportamentos e percepções de uma pessoa são influenciados quando ela sabe que está recebendo uma intervenção de teste ou um placebo de controle. Manter os sujeitos do estudo e os observadores do estudo "cegos" para quem está recebendo qual intervenção ajuda a minimizar o viés de percepção.

Seleção de grupo

Outro aspecto importante do desenho do estudo é a randomização. Um *estudo randomizado* significa que as pessoas são designadas aos grupos do estudo de maneira aleatória e imparcial. Os critérios de inclusão e exclusão são outro aspecto importante do desenho do estudo. O estudo só inclui pacientes na terça-feira, quando o Dr. X está na clínica? Existem tantas exclusões restringindo a entrada no estudo que é improvável que os resultados sejam generalizáveis para uma população do mundo real? Não há exclusões suficientes fazendo com que os resultados gerais do estudo percam uma subpopulação que se beneficiou do tratamento?

Tamanho da amostra

Um tamanho de amostra grande é desejável para aumentar a capacidade do estudo de detectar uma diferença entre o grupo teste e o grupo controle e para minimizar o risco de os resultados do estudo serem devidos ao acaso. Um grande tamanho de amostra também é pensado para minimizar o impacto de fatores não medidos (variáveis de confusão), embora a única maneira de controlar verdadeiramente uma variável seja medi-la nos participantes do estudo de teste e controle. O tamanho da amostra também é importante. Vários auxiliares on-line para determinar tamanhos de amostra apropriados estão disponíveis, dois exemplos estão incluídos nas referências. [\[2,3\]](#)

Retrospectivo e prospectivo

Se um estudo é retrospectivo (olhando para trás) ou prospectivo (planejando com antecedência e observando os resultados à medida que eles acontecem) é outro aspecto importante dos estudos. Geralmente, um estudo prospectivo planejado oferece a

oportunidade de combinar variáveis em grupos de teste e controle e padronizar as intervenções mais detalhadamente do que um estudo retrospectivo.

A medicina tradicional baseada em evidências e a saúde pública classificam a qualidade dos desenhos de estudo da seguinte forma: [\[4\]](#)

1. **Estudo de intervenção randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.**
2. **Estudo de coorte** - são selecionadas pessoas com determinada condição de saúde. Os subgrupos com um desfecho (por exemplo, hospitalização, óbito, pneumonia) são comparados com aqueles dentro do grupo (coorte) que não tiveram o desfecho para verificar se há diferença em uma variável de interesse entre os dois subgrupos. Por exemplo, em uma coorte de pessoas com angina, aqueles internados em um hospital por um evento cardíaco tinham níveis mais baixos de ômega-3 e vitamina K2 do que aqueles que não foram internados em um hospital por um evento cardíaco. Um estudo de coorte pode ser prospectivo ou retrospectivo. Um estudo de coorte prospectivo é preferível porque minimiza o viés de seleção e as variáveis de medição, bem como a realização de intervenções, podem ser padronizadas.
3. **Estudo de caso-controle** - pessoas com uma condição de saúde são comparadas com pessoas que não têm a condição. Por exemplo, as pessoas em um lar de idosos que desenvolveram pneumonia podem ser comparadas a pessoas em um lar de idosos que não tiveram pneumonia para ver se houve diferença nos níveis de vitamina D ou outras variáveis. A correspondência de pontuação de propensão aprimorada permite que estudos prospectivos de caso-controle bem projetados alcancem credibilidade mais comparável a um estudo controlado randomizado. [\[5\]](#) A correspondência do escore de propensão refere-se à avaliação e comparação das características basais de cada pessoa (por exemplo, o nível de vitamina D) para minimizar as variáveis de confusão.
4. **Estudo ecológico** - um estudo epidemiológico (popular) onde as taxas de doença entre diferentes grupos são comparadas ao invés de estudar indivíduos específicos. Uma taxa mais alta de leucemia em produtores de morango em comparação com trabalhadores de escritório na mesma área pode justificar o exame de exposições a pesticidas e deficiências de nutrientes protetores.
5. **Relato de caso ou série de casos** - são examinadas experiências de uma pessoa específica ou de um pequeno número de pessoas. Estas são tipicamente revisões retrospectivas.

Estudos de intervenção vs. observacionais

Um estudo observacional é aquele que não intervém com um tratamento – apenas observa os resultados e os associa a diferentes condições ou tratamentos. Um ensaio de intervenção dá um tratamento ativo a um grupo e também pode dar um tratamento nulo (placebo) a outro. Embora existam méritos em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, a noção de que não é seguro colocar uma intervenção em prática sem tal estudo é falsa. Muita sabedoria pode ser adquirida a partir de estudos observacionais retrospectivos. Por exemplo, não há estudos prospectivos duplo-cegos controlados por placebo para apoiar o uso de pára-quedas ao saltar de aviões [\[6\]](#) ou para realizar ressuscitação cardiopulmonar (RCP). Chame isso de imprudência, mas apoio a realização desses procedimentos quando necessário.

O placebo

Um placebo é uma intervenção inerte dada ao "grupo controle" de um estudo. Seu objetivo é garantir que os efeitos da intervenção do teste sejam reais, e não apenas a percepção dos pacientes ou observadores. No entanto, em uma tentativa de imitar a intervenção do teste o mais próximo possível, o placebo pode não ser verdadeiramente inerte como pretendido. Por exemplo, mesmo um placebo clássico de "pílula de açúcar" não é inerte ao estudar diabetes. Azeite de oliva e multivitaminas IV foram usados como placebos em grandes estudos publicados no ano passado. [7,8] O uso de azeite anti-inflamatório como controle em um estudo que avalia a inflamação pode obscurecer os benefícios da intervenção do teste, pois tanto o teste quanto o braço de controle podem ter reduzido a inflamação em comparação com um grupo que recebeu um placebo verdadeiro. Um placebo cáustico pode fazer uma droga de teste parecer mais eficaz. Da mesma forma, um placebo não inerte pode diminuir o reconhecimento de efeitos colaterais na intervenção de teste se, por exemplo, contiver produtos de nozes ou outros alérgenos comuns que possam inflar a taxa de reações no grupo de controle. O veículo de administração da substância de teste também pode afetar os resultados. Um estudo de vitamina D no Brasil usou óleo de amendoim para administrar a intervenção de dose única de vitamina D e, com certeza, [9]

Duas questões fundamentais para avaliar a pesquisa em saúde são:

- **O resultado é estatisticamente significativo?** *A significância estatística* é uma expressão da probabilidade de que os resultados do estudo tenham ocorrido por acaso, em vez de serem o resultado da intervenção do estudo (comportamento, dieta, nutriente(s), medicamento(s) estudados). Por exemplo, a probabilidade (probabilidade) de lançar 4 moedas e todas saírem "cara" é de 1 em 16 ($1/2^4$) ou uma chance de 6,25%. Se um estudo de lançamento de moedas atingir um resultado de 4 de 4 moedas caindo cara na primeira tentativa, pode haver uma inclinação para anunciar ao mundo que todas as moedas caem cara e mais pesquisas devem ser conduzidas para explorar as forças físicas que puxe ou empurre o lado "coroa" da moeda para o chão, em vez do lado "cara". Por que um crítico sugeriria que investir em mais pesquisas seria uma má ideia? Bem, a chance de 4 de 4 moedas cair cara a cara é de 1 em 16. Então, a cada 16 vezes que este estudo é realizado, espera-se alcançar os resultados observados, e resultados diferentes seriam esperados nas outras 15 vezes. Portanto, o crítico pode repetir o estudo e encontrar resultados que refutam o anúncio apressado ao mundo de que todas as moedas caem cara.

Estatísticas como valores de p, odds ratios e intervalos de confiança dão uma noção se os resultados do estudo foram ou não devido ao acaso ou devido a uma conexão confiável entre a intervenção e o resultado. O tamanho do estudo é um grande fator. Foram lançadas moedas suficientes para ter uma opinião sobre como as moedas caem? Foram examinadas variáveis suficientes para ter certeza de que a variável estudada levou ao resultado? (as associações "verdadeiro-verdadeiro-não-relacionadas" são abundantes em nosso mundo complexo). Em geral, quanto maior o tamanho do estudo e quanto mais variáveis são examinadas, maior a qualidade do estudo. No entanto, independentemente do tamanho do estudo, associar uma única

variável não biológica, como em quem as pessoas votaram ou em que estado as pessoas moram,

- **O resultado é significativo?** Nem tudo que é estatisticamente significativo é significativo. Em um estudo muito grande comparando o medicamento antipirético (reduz de febre) X e a erva Y, dados muito convincentes podem resultar mostrando que a droga X reduz consistentemente a febre de uma pessoa em 0,1 ° F a mais do que a erva Y com um impressionante intervalo de confiança de 95% e p-valor. A diferença de temperatura é significativa do ponto de vista estatístico, mas não do ponto de vista clínico. A diferença é real, mas sem importância.

Itens adicionais a serem considerados ao revisar um estudo

- Os resultados, conclusão e título são consistentes? Surpreendentemente, mesmo os principais periódicos ocasionalmente publicam artigos com conclusões inconsistentes com os resultados do estudo.
- O estudo testou a dose certa, pela duração certa (rápido o suficiente e por tempo suficiente) e com cofatores adequados para otimizar a intervenção? Um estudo de RCP que permitisse apenas 4 compressões torácicas, ou que esperasse duas horas antes de iniciar as compressões torácicas, provavelmente concluiria que a RCP é inútil - um exemplo fictício. No entanto, no mundo real, os estudos de IVC usaram doses $\leq 3g$, não permitiram o uso após 96 horas e incluíram horários de início do tratamento até 18 horas após a chegada de pacientes graves. [10] Consequentemente, esses estudos não mostraram um efeito benéfico do IVC. Aplica-se o conselho do Dr. Fred Klenner para aumentar a dose e a frequência da administração de vitamina C até que o paciente se recupere, e o Dr. Andrew W. Saul para "Tomar C suficiente para ficar livre de sintomas, qualquer que seja a quantidade" se aplica. [11,12]
- O estudo utilizou a melhor forma de nutriente e via de administração? Pode parecer óbvio que a administração intravenosa (IV) difere da administração oral, mas esse detalhe foi confundido em estudos de tópicos importantes, como câncer e vitamina C. As opções de ferro oral, como sulfato ferroso e bisglicinato de ferro, diferem em biodisponibilidade, e ferro IV o dextrano tem uma taxa mais alta de reações adversas do que o ferrumoxitol e a caroximaltose férrica. [13] O óxido de magnésio (um sal inorgânico) é um ótimo laxante, mas pouco absorvido, enquanto o citrato de magnésio (um sal orgânico quelatado) é geralmente bem absorvido. [14,15] A vitamina D2 (ergocalciferol) difere da D3 (colecalfiferol) na absorção, bioquímica e influências epigenéticas. [16] A selenometionina difere da metil-selenocisteína mais prontamente biodisponível, gama-glutamil-Se-metilselenocisteína e selenito ligado à levedura ou injetado. [17] A niacinamida e a niacina apresentam diferenças importantes no cenário do câncer. [18] "Vitamina E" já foi considerada uma entidade única. No entanto, sabe-se agora que é uma mistura de 8 moléculas diferentes (4 tocoferóis e 4 tocotrienóis), cada uma com propriedades bioquímicas únicas e sobrepostas. [19] Generalizar os resultados do estudo alcançados com uma forma ou rota específica de um nutriente para todas as formas e rotas do nutriente é um erro comum.

Estatística e jargão de estudo

"Nenhuma estatística é perfeita, mas algumas são menos imperfeitas do que outras. Boas ou ruins, todas as estatísticas refletem as escolhas de seus criadores... Ser crítico requer mais

reflexão, mas não adotar uma mentalidade crítica nos torna impotentes para avaliar o que outros nos dizem. Quando deixamos de pensar criticamente, as estatísticas que ouvimos podem ser mágicas." ~ Joel Best [\[20\]](#)

Hipótese - uma suposição educada sobre uma relação entre um tratamento e um resultado. Por exemplo, um pesquisador pode especular com base nos resultados de um estudo anterior que as pessoas que tomam um grama de vitamina C com cada refeição e um bom multivitamínico uma vez por dia terão menos ausências não planejadas do trabalho do que aquelas que não o fazem. Ou que as mulheres com um nível de vitamina D >40 ng/mL são menos propensas a ter um filho prematuro do que aquelas com um nível de vitamina D <30 ng/mL.

Hipótese nula - a suposição de que não há relação entre a intervenção do teste e o resultado desejado. A hipótese nula basicamente afirma que a hipótese está errada. Tecnicamente, as estatísticas avaliam se a hipótese nula é correta ou não, e não a hipótese. Se a hipótese nula estiver correta, então não há relação entre a variável de teste e o resultado, e a hipótese está incorreta. Se a hipótese nula for comprovadamente incorreta, os resultados do estudo apóiam a hipótese. Tecnicamente, a hipótese pode ser provada errada, mas não provada correta. Se não se provar errada, a hipótese permanece viável e sujeita a avaliação adicional. Não há um número definitivo de estudos que garantam a aceitação de uma hipótese.

Valor P - uma expressão da probabilidade de que os resultados de um experimento testando uma hipótese sejam devidos ao acaso. De um modo geral, quanto menor o valor de p, maior a confiabilidade dos dados. Um valor de p abaixo de 0,05 é geralmente necessário para declarar os resultados "estatisticamente significativos" (é improvável que os resultados do estudo sejam devidos ao acaso). Um valor de p abaixo de 0,01 é mais convincente.

Odds Ratio [\[21,22\]](#) - mede o efeito relativo da intervenção do estudo. O odds ratio é o resultado do grupo teste dividido pelo resultado do grupo controle. Se o resultado for uma taxa como o risco de ter um acidente vascular cerebral, então pode ser chamado de Índice de Risco ou Índice de Risco.

Se a razão de chances = 1, isso significa que os resultados no grupo de teste e controle são os mesmos

Se a razão de chances for > 1, isso significa que o resultado ocorreu com mais frequência no grupo de teste do que no grupo de controle

Se a razão de chances for < 1, isso significa que o resultado ocorreu com mais frequência no grupo de controle do que no grupo de teste

Intervalo de Confiança - reflete a certeza da razão de chances. Como as amostras de uma população são estudadas em vez de toda a população, os resultados do estudo são uma estimativa de quais podem ser os resultados para toda a população de interesse. Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) mostra a faixa de valores dentro da qual podemos ter 95% de certeza de que a razão de chances está contida para a população. Se o IC 95% cruzar um (por exemplo, IC 95% = 0,95 - 1,05), os resultados não são estatisticamente significativos

porque não se pode ter certeza de que a intervenção de teste produziu resultados diferentes dos do grupo controle.

Incidência - o número de novos casos de uma doença, evento ou estado de saúde; tipicamente relatado como o número de novos casos por período de tempo, o que pode ser chamado de taxa de incidência.

Prevalência - a proporção total de uma população com uma condição particular. A prevalência difere da incidência, pois não se restringe a casos novos. Por exemplo, a incidência anual de Artrite Reumatóide nos EUA é estimada em 132.000 casos, enquanto a prevalência de Artrite Reumatóide nos EUA é estimada em 3 milhões de casos. [\[23,24,25\]](#)

Ajuste de idade - a taxa que resultaria se a população de interesse tivesse a mesma distribuição de idade como padrão de referência. O ajuste de idade é um passo crítico em estudos populacionais (epidemiologia). O número de pessoas com mais de 84 anos na Flórida é de 331.287 (2,1% da população da Flórida). O número de pessoas com mais de 84 anos em Utah é de 28.951 (1,1% da população de Utah). Se mais pessoas na Flórida estão morrendo ou sendo diagnosticadas com uma determinada condição do que em Utah, o que isso significa? As populações de cada estado devem ser ajustadas a uma população padrão comum, como o censo dos EUA de 2020, para permitir uma comparação "maçãs com maçãs". Sem ajuste para a idade das diferentes populações que estão sendo comparadas, os dados têm pouco significado e podem ser prejudicialmente enganosos.

Variáveis confusas- outras variáveis além da intervenção em estudo podem influenciar o(s) resultado(s) medido(s) e confundir a interpretação dos resultados do estudo. As vendas de sorvete causam crime? Muitos dados podem ser reunidos para provar que isso acontece. No entanto, outras variáveis associadas ao clima mais quente estão mais envolvidas do que a venda de sorvete. Embora seja verdade que as vendas de sorvete aumentam em climas mais quentes, e é verdade que o crime aumenta em climas mais quentes, a conexão entre eles é uma coincidência. Tais associações "verdadeiro-verdadeiro-não-relacionadas" são abundantes em nosso mundo complexo. Como outro exemplo, estudar os resultados da doença e as taxas de vacinação sem perceber que uma porcentagem muito maior de pessoas vacinadas no estudo tinha níveis de vitamina D >40 ng/mL, níveis de selenoproteína P entre 3 - 4,5 mg/L, e tomou um ou mais gramas de vitamina C por dia pode levar a uma conclusão falsa sobre o que causou os resultados observados. Medir o maior número possível de variáveis em um estudo é importante, mas as limitações de recursos forçam os investigadores a escolher as medidas que acreditam ser as mais importantes.

O controle de variáveis de confusão também pode ser mal aplicado. Curiosamente, um grande jornal publicou um estudo no ano passado que usou condições conhecidas por estarem associadas a deficiências de vitamina D como variáveis que então cancelaram a variável de teste de vitamina D como impactando o resultado - essencialmente dizendo que a baixa vitamina D não está associada à doença porque as condições com baixa vitamina D também tiveram a mesma associação com a doença. Desconfie de estudos que misturam marcadores de saúde bioquímicos com marcadores de saúde não bioquímicos. Medições reais de nutrientes dentro de prazos apropriados em sujeitos de estudo são críticas para avaliar os efeitos dos nutrientes. Se uma vitamina tem meia vida de 20 minutos ou até 12

semanas no corpo humano, é curioso usar uma medida da vitamina em um sujeito de estudo de 10 anos atrás para avaliar uma doença atual,

"Confundir por indicação" é um sério desafio em estudos de saúde, especialmente para estudos observacionais retrospectivos. As pessoas que recebem transfusões de sangue são mais propensas a sangrar do que as pessoas que não recebem transfusões de sangue. No entanto, não é sábio sugerir que as transfusões de sangue fazem as pessoas sangrarem até a morte. Neste exemplo, a indicação (sangramento) para a intervenção (transfusão de sangue) confunde ou confunde a associação entre a intervenção (transfusão) e o desfecho medido (óbito). Atenção cuidadosa às populações de controle e ao "estado inicial" dos sujeitos do estudo é importante ao realizar estudos.

Testando novas ideias

Pensamento crítico, desenvolver e testar ideias e manter a mente aberta são desafios, mas essenciais para obter uma compreensão mais profunda e precisa de nós mesmos e de nossos relacionamentos com o ambiente. [27] Uma vez eu pensei que todas as criaturas que comem algas ricas em carotenóides e artêmia eram flamingos cor de rosa. Então observei um pássaro rosa com cabeça e pescoço brancos e bico que lembrava uma colher de pau comendo camarão. Em vez de rejeitar a observação, modifiquei minha hipótese original. A associação entre comer camarão e ser um pássaro rosa agora era mais forte, mas reconheci dois resultados possíveis: ser um flamingo rosa ou um colhereiro rosado. Comi camarão e, para minha decepção, não me transformei em nenhum desses lindos pássaros cor de rosa. Acontece que mais variáveis estavam envolvidas na obtenção do resultado desejado. Ao planejar prospectivamente um estudo com critérios de seleção expandidos, permitindo amostras representativas de todas as criaturas que comem camarão e avaliando muito mais características de cada criatura no estudo,

Observações finais

"Se todos trabalhássemos no pressuposto de que o que é aceito como verdade é realmente verdade, haveria pouca esperança de avanço." - Orville Wright (1871 - 1948) [26]
Os seres humanos e suas interações com o meio ambiente são altamente complexos. Os estudos de nutrição são difíceis porque exigem a medição do nível basal de vários nutrientes sinérgicos, o que não pode ser feito facilmente com estudos retrospectivos. No entanto, estudos observacionais muitas vezes contribuem com evidências importantes sobre o resultado de deficiências alimentares, que podem ser testadas com estudos de intervenção prospectivos. Investigação persistente, estudos cuidadosamente projetados, observações detalhadas - incluindo medição oportuna de nutrientes, juntamente com análise rigorosa e revisão crítica, nos ajudam a entender melhor como prevenir, gerenciar e curar doenças de forma mais confiável e levar nossas melhores vidas.

Referências e recursos adicionais

1 Heaney, RP (2014) Diretrizes para otimizar o design e a análise de estudos clínicos de efeitos de nutrientes Nutrition Reviews 72:48-

54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>

- 2 Calculadora de tamanho de amostra ClinCalc <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>
- 3 Calculadoras de tamanho de amostra para projetar pesquisas clínicas. UCSF Clinical and Translational Science Institute <https://sample-size.net>
- 4 Designing Clinical Research, 4ª edição, companheiro online <https://www.dcr-4.net>
- 5 Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al (2012) Os estudos observacionais usando métodos de pontuação de propensão concordam com estudos randomizados? Uma comparação sistemática de estudos sobre síndromes coronarianas agudas. Eur Heart J. 33:1893-1901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711757>
- 6 Smith GCS, Pell JP (2003) Uso de pára-quedas para prevenir morte e trauma maior relacionado ao desafio gravitacional: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. BMJ, 327:1459-1461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14684649>
- 7 Korley FK, Durkalski-Mouldin V, Yeatts SD, et al. (2021) Plasma convalescente precoce para pacientes ambulatoriais de alto risco com Covid-19. NEJM, 385:1951-1960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407339>
- 8 Costenbader KH, Hahn J, Cook NR. (2022) Suplementação de vitamina D e ácidos graxos ômega 3 marinhos e doença autoimune incidente: estudo controlado randomizado VITAL. BMJ 2022;376:e066452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139>
- 9 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. (2020) Efeito da suplementação de vitamina D3 versus placebo no tempo de permanência hospitalar em pacientes com COVID-19 grave: um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado randomizado. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595634>
- 10 Passwater M (2021) O teste Victas: projetado para falhar. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v17n08.shtml>
- 11 Klenner FR. (1971) Observações sobre a dose e administração de ácido ascórbico quando empregado além da faixa de vitamina A em patologia humana. J Nutrição Aplicada. 23:61-87. <http://orthomolecular.org/library/jom/1998/pdf/1998-v13n04-p198.pdf>
- 12 Caso HS. (2022) Vitamina C e bebês: determinando a dose. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v18n05.shtml>
- 13 Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, et al (2022) Análise de eventos adversos e formulações de infusão intravenosa de ferro em adultos com e sem reações de infusão prévia JAMA Network Open. 5:e224488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353168>
- 14 Dean C (2017) O Milagre do Magnésio, 2ª Ed. Livros Ballantine. ISBN-13: 978-0399594441
- 15 Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY (1990) Biodisponibilidade de magnésio a partir de citrato de magnésio e óxido de magnésio. J Am Coll Nutr. 1990 9:48-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2407766>
- 16 Durrant LR, Bucca G, Hesketh A, et al. (2022) As vitaminas D2 e D3 têm efeitos sobrepostos, mas diferentes, no sistema imunológico humano revelados através da análise do transcriptoma sanguíneo. Frente. Immunol. 13:790444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281034>
- 17 Rayman MP (2008) Selênio na cadeia alimentar e saúde humana: ênfase na ingestão. British Journal of Nutrition, 100:254-268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18346308>
- 18 Penberthy WT, Saul AW, Smith RG (2021) Niacina e Câncer: Como a vitamina B-3 protege e até ajuda a reparar seu DNA. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v17n05.shtml>

- 19 Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R (2010) Tocotrienóis, a Vitamina E do Século XXI: Seu potencial contra o câncer e outras doenças crônicas. *Biochem Pharmacol.* 80: 1613-1631. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696139>
- 20 Best J (2012) *Damned Lies and Statistics: Untangling Numbers from the Media, Políticos e Ativistas.* Berkeley: University of California Press, versão atualizada, ISBN-13: 9780520274709
- 21 Hicks T. (2013) Um guia para iniciantes para interpretar odds ratios, intervalos de confiança e p-values. 13 de agosto de 2013. [https://s4be.cochrane.org/blog/2013/08/13/a-beginners-guide-to-interpreting-odds-ratios-trust-intervals-and-p-values-the-nuts -e-parafusos-20 minutos-tutorial](https://s4be.cochrane.org/blog/2013/08/13/a-beginners-guide-to-interpreting-odds-ratios-trust-intervals-and-p-values-the-nuts-e-parafusos-20-minutos-tutorial)
- 22 QuickCalcs do GraphPad <https://www.graphpad.com/quickcalcs>
- 23 Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. (2010) A incidência de artrite reumatóide está aumentando?: resultados do Condado de Olmsted, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*, 62:1576-1582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191579>
- 24 Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. (2017) Prevalência de artrite reumatóide na população adulta dos Estados Unidos em bancos de dados de reivindicações de saúde, 2004-2014. *Rheumatol Int*, 37:1551-1557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455559>
- 25 Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. (2013) Incidência de artrite reumatóide na Suécia: uma avaliação nacional de base populacional da incidência, seus determinantes e penetração do tratamento. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65:870-878. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281173>
- 26 citações de Orville Wright. Quotes.net.STANDS4 LLC, 2022. Web. 1 de abril de 2022. <https://www.quotes.net/quote/19271>
- 27 Best J. (2021) *Isso é verdade? Pensamento crítico para sociólogos.* Imprensa da Universidade da Califórnia. ISBN-13: 9780520381407

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>