

# Estatística Aplicada à Medicina – 2020.1

## Tópico 2: Organização da Pesquisa Médica

Ronaldo Rocha Bastos

Henrique Steinherz Hippert

## Principais problemas estudados nas pesquisas em saúde

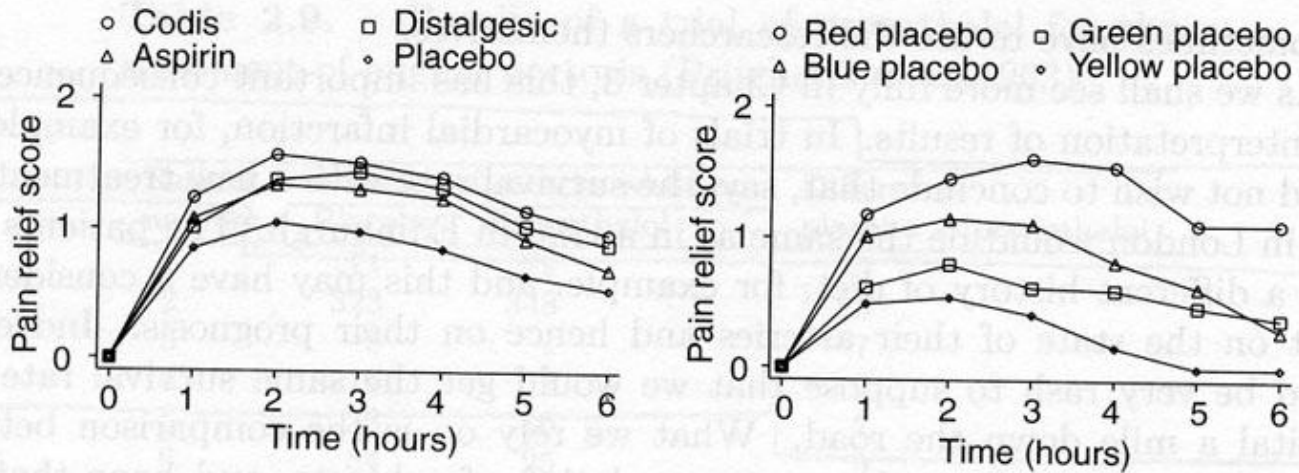
- Descobrir associação entre a exposição a um *fator* e o desenvolvimento de uma doença (*evento*)
- Comparar opções de tratamento
- Identificar fatores de prognóstico para pacientes submetidos a um dado tratamento

## **Dificuldades nos estudos com seres humanos**

- ética
- tempo e custo
- vieses de várias fontes

## Fontes de viés (tendência)

- a alocação ou seleção (*allocation bias*)
- a avaliação (*assessment bias*)
- o efeito placebo



**Fig. 2.1.** Pain relief in relation to drug and to colour of placebo (after Huskisson 1974)

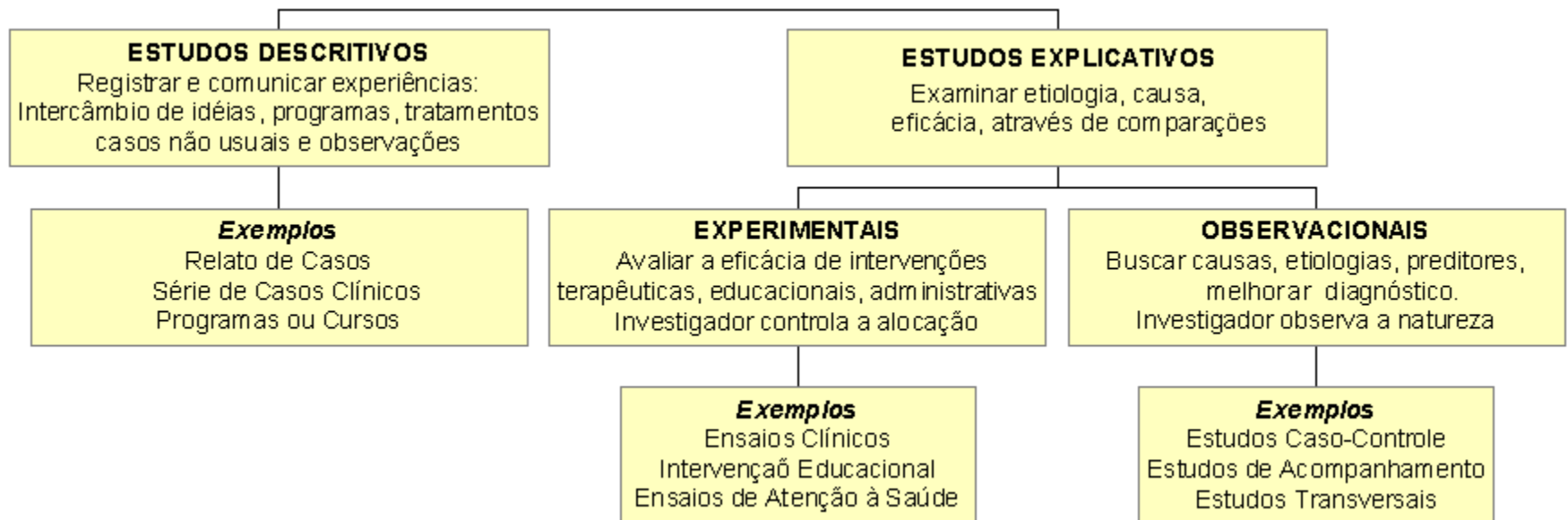
## Fontes de viés (tendência)

- a alocação ou seleção (*allocation bias*)
- a avaliação (*assessment bias*)
- o efeito placebo
- a resposta (em entrevistas, questionários)
  - o indivíduo se recusa a responder ou a participar do estudo
  - o indivíduo dá respostas que sabe serem falsas
  - o indivíduo dá respostas não-confiáveis (memória seletiva)

## Técnicas para evitar viés

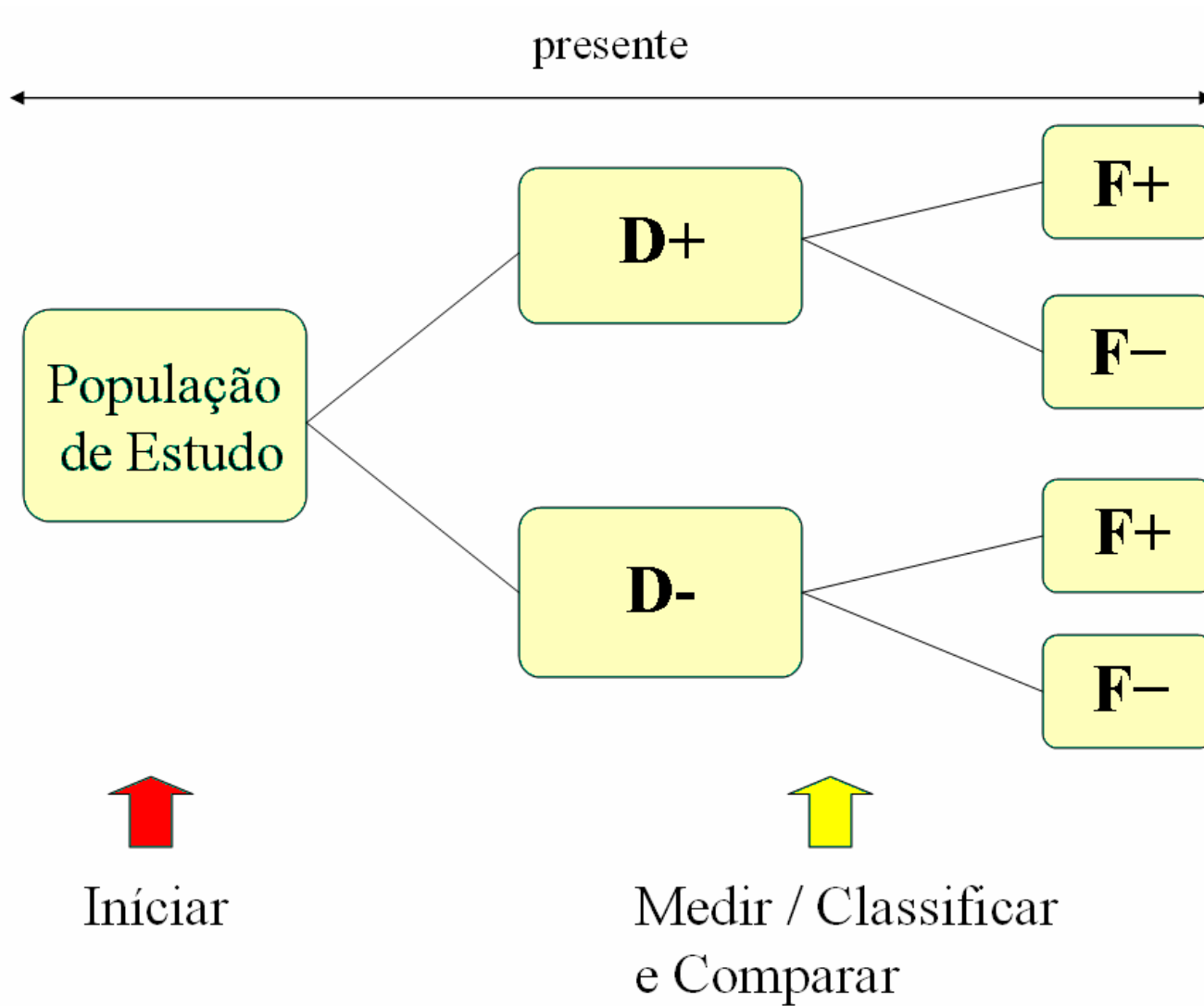
- na alocação ou seleção (*allocation bias*)
  - Usar uma forma adequada de planejamento e, se possível, alocação aleatória
- na avaliação (*assessment bias*)
  - Usar estudos cegos
- no efeito placebo
  - Usar estudos duplo-cegos
- nas respostas falsas
  - Usar técnicas para mascarar a resposta, como respostas aleatorizadas

# Principais Tipos de Estudos





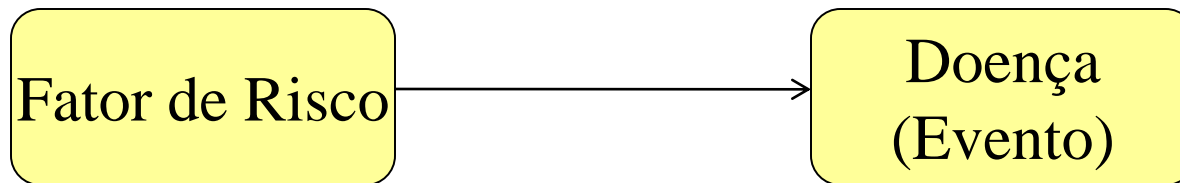
# 1. Estudo em Corte Transversal



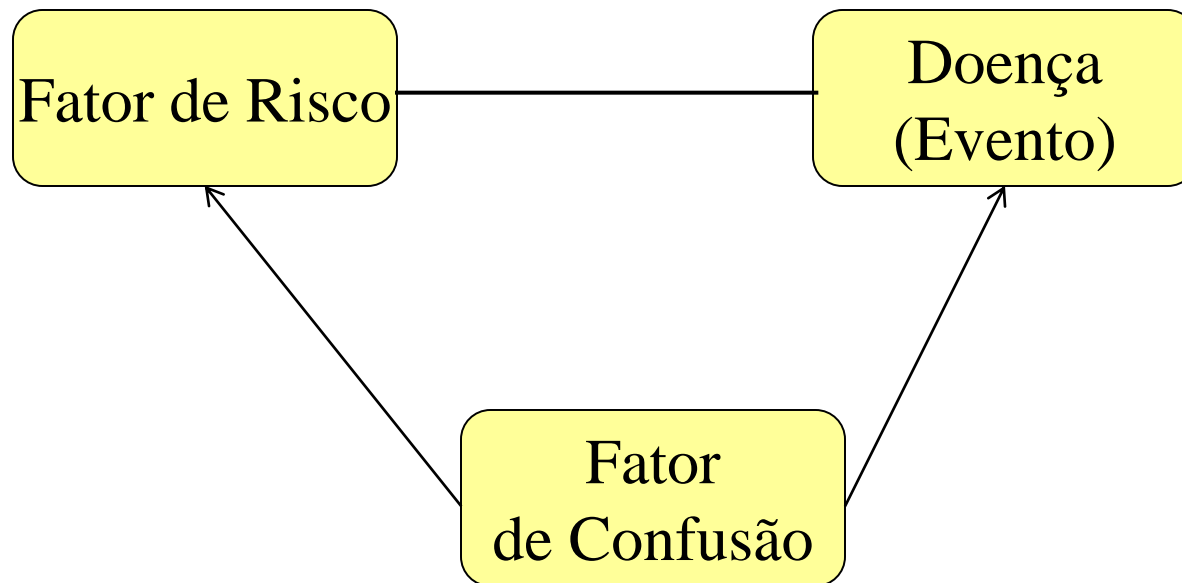
# 1. Estudo em Corte Transversal

- Objetivo:
  - determinar prevalência
  - investigar relação entre variáveis
- Dificuldades:
  - fazer a amostragem
  - viés de resposta (não-resposta)
  - dificuldade de interpretar: ex. correlação (-) entre altura e idade
  - problemas com variáveis de confundimento (*confounding*)

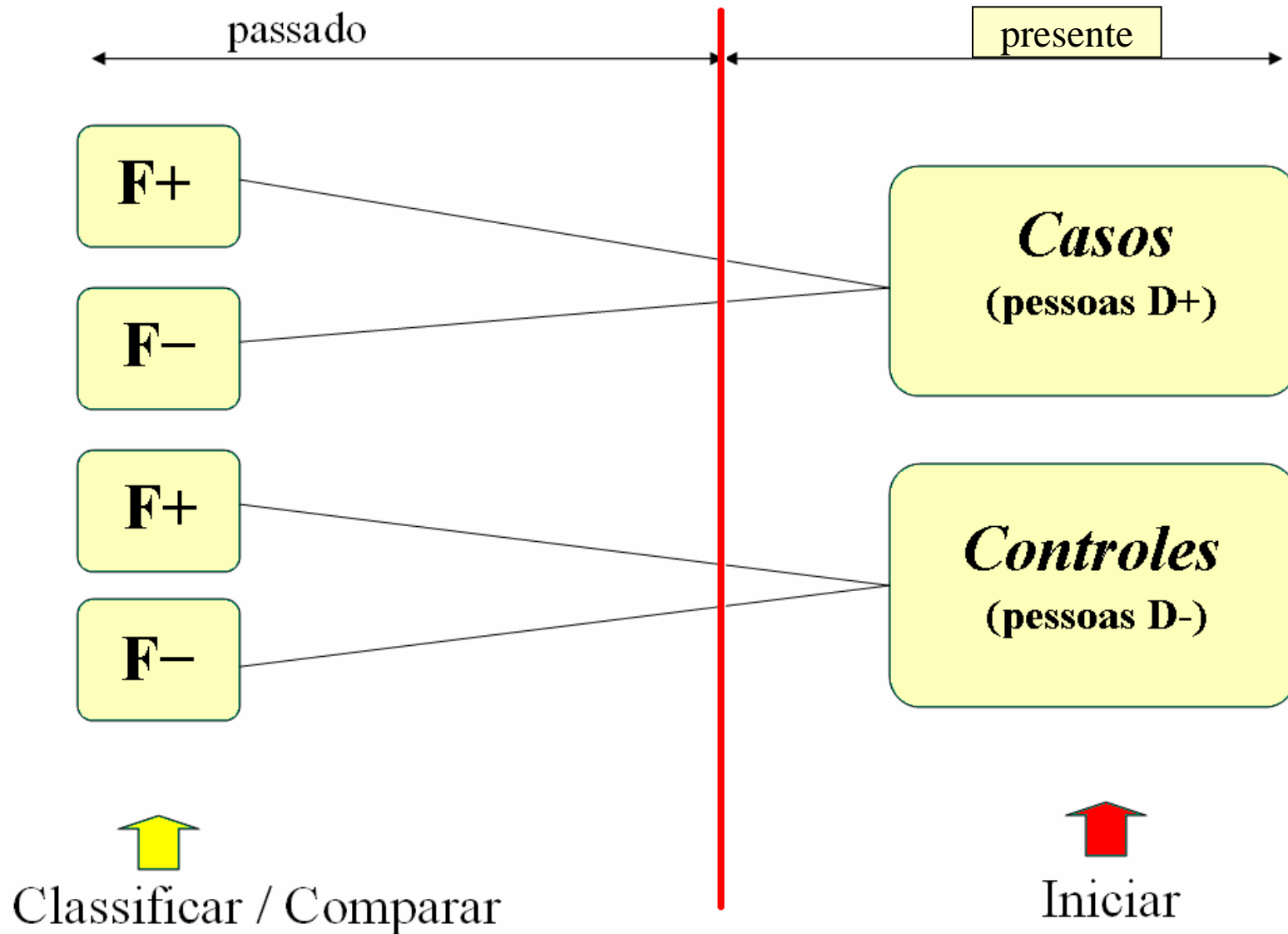
## **Relação entre fator de confusão, fator de risco e doença (evento)**



## Relação entre fator de confusão, fator de risco e doença (evento)



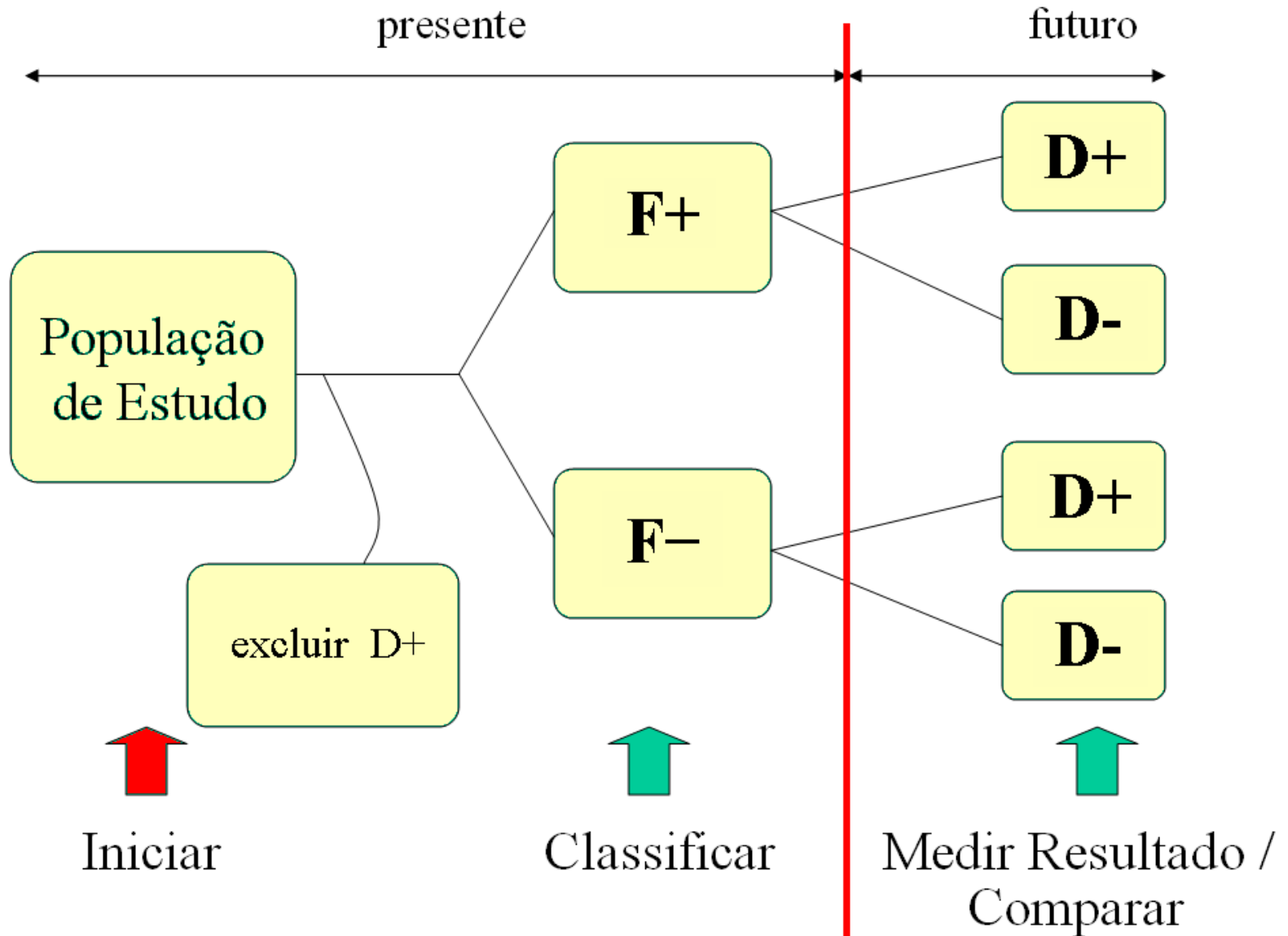
## 2. Estudo Caso-Controle



## 2. Estudo Caso-Controle

- Visa verificar se indivíduos selecionados porque têm a doença (os *casos*,  $D+$ ) diferem de indivíduos sem a doença (os *controles*,  $D-$ ), em relação à exposição no passado a um fator de risco ( $F+$ );
- Os grupos de casos e de controles podem ser *pareados* ou não;
- Estudos relativamente rápidos e de baixo custo (já que os dados são preexistentes);
- Problemas: vieses de seleção e de resposta; difícil escolher qual é o melhor grupo controle;
- São principalmente estudos *etiológicos*, que visam descobrir a associação entre fatores de risco (ambientais ou pessoais) e o desenvolvimento de uma doença.

### 3. Estudo de Acompanhamento ou *coorte* (*Follow-up*)

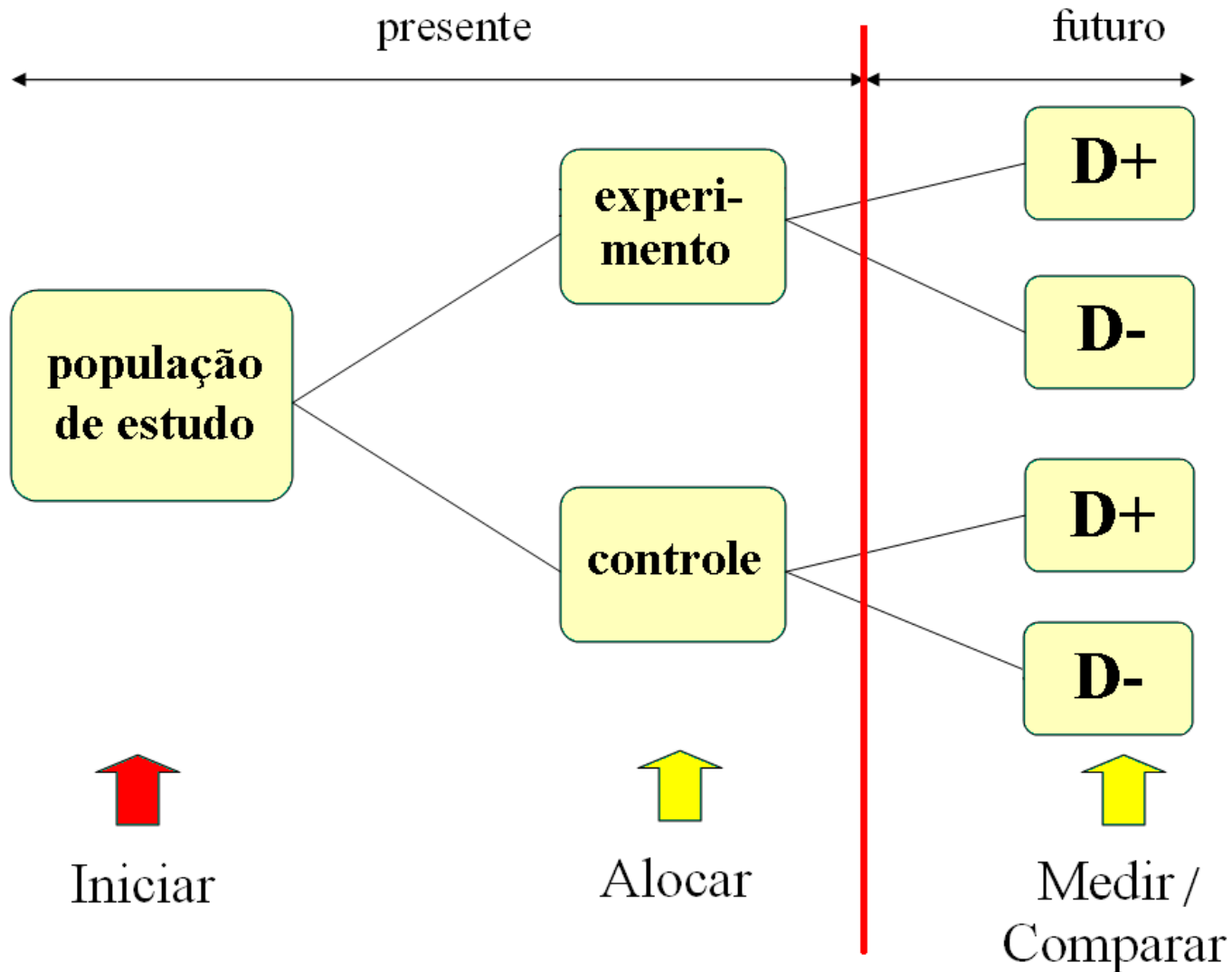


### 3. Estudo de Acompanhamento ou Coorte (*Follow-up*)

- visa verificar se indivíduos expostos ao fator de risco ( $F+$ ) desenvolvem a doença ( $D+$ ) com maior ou menor probabilidade do que indivíduos não expostos ao fator de risco;
- permitem estimar o *Risco Relativo*;
- o tamanho da coorte depende da frequência do fator de risco e da incidência da doença;
- são trabalhosos, demorados e caros;
- são difíceis de interpretar:
  - problema de perda de seguimento (paciente desaparece ou morre);
  - pode haver viés de seleção (especialmente quando a exposição ao fator de risco é voluntária; ex. verificar se a vasectomia aumenta o risco de doença cardiovascular).



## 4. Ensaio Controlado (Experimental)



## 4. Ensaio Controlado (Experimental)

Formas de *alocação* dos pacientes aos grupos *tratamento* e *controle*:

- controles históricos: os controles são casos similares vistos no passado;
- controles são pacientes de outro hospital;
- controles são escolhidos pelo pesquisador;
- controles são pacientes que não aceitaram testar o novo tratamento;
- alocação aleatória:
  - simples
  - em blocos / blocos com repetições
  - fatorial



ADUBADOS



NÃO-ADUBADOS



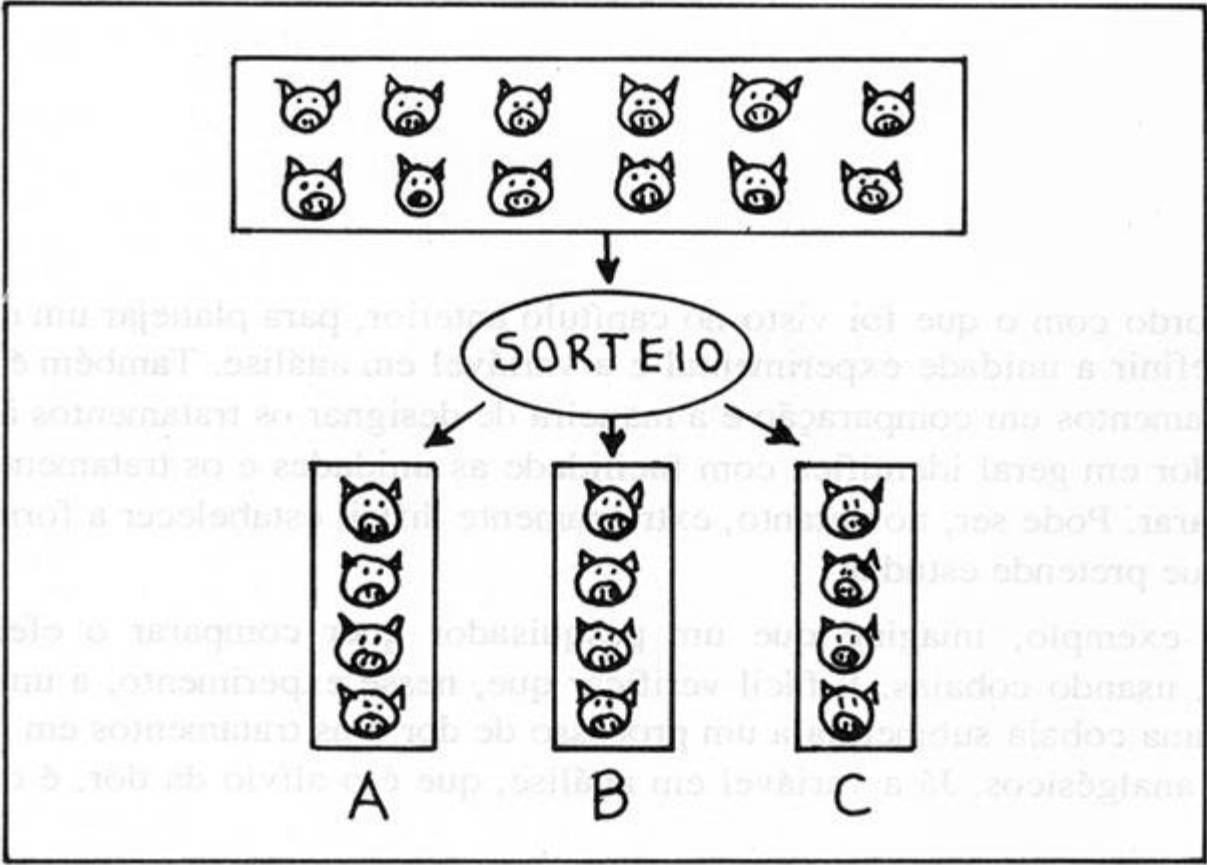


ADUBADOS

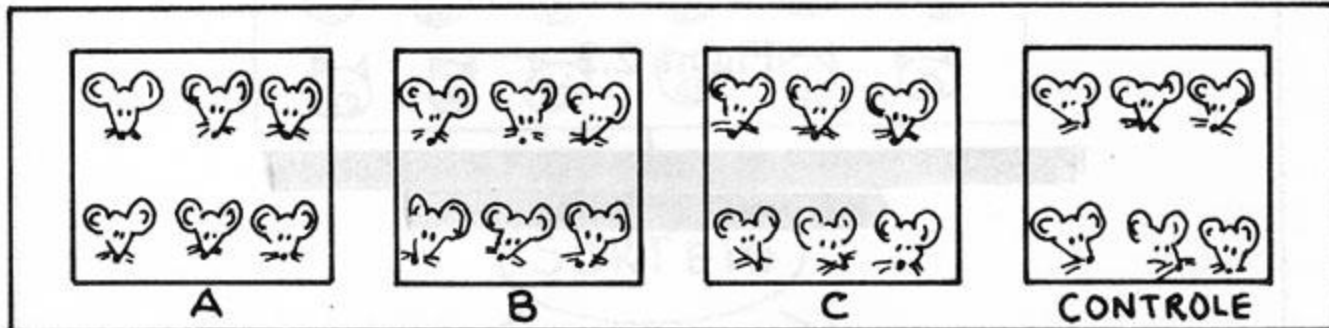


NÃO-ADUBADOS

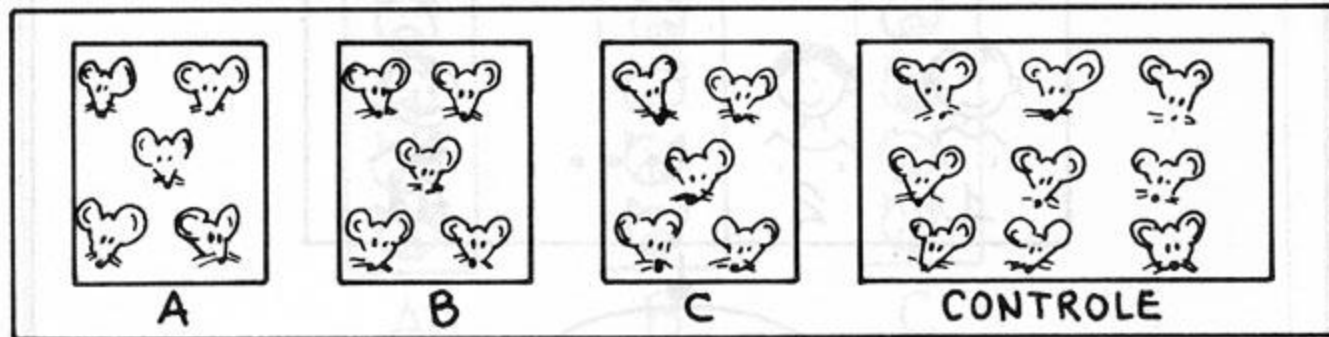


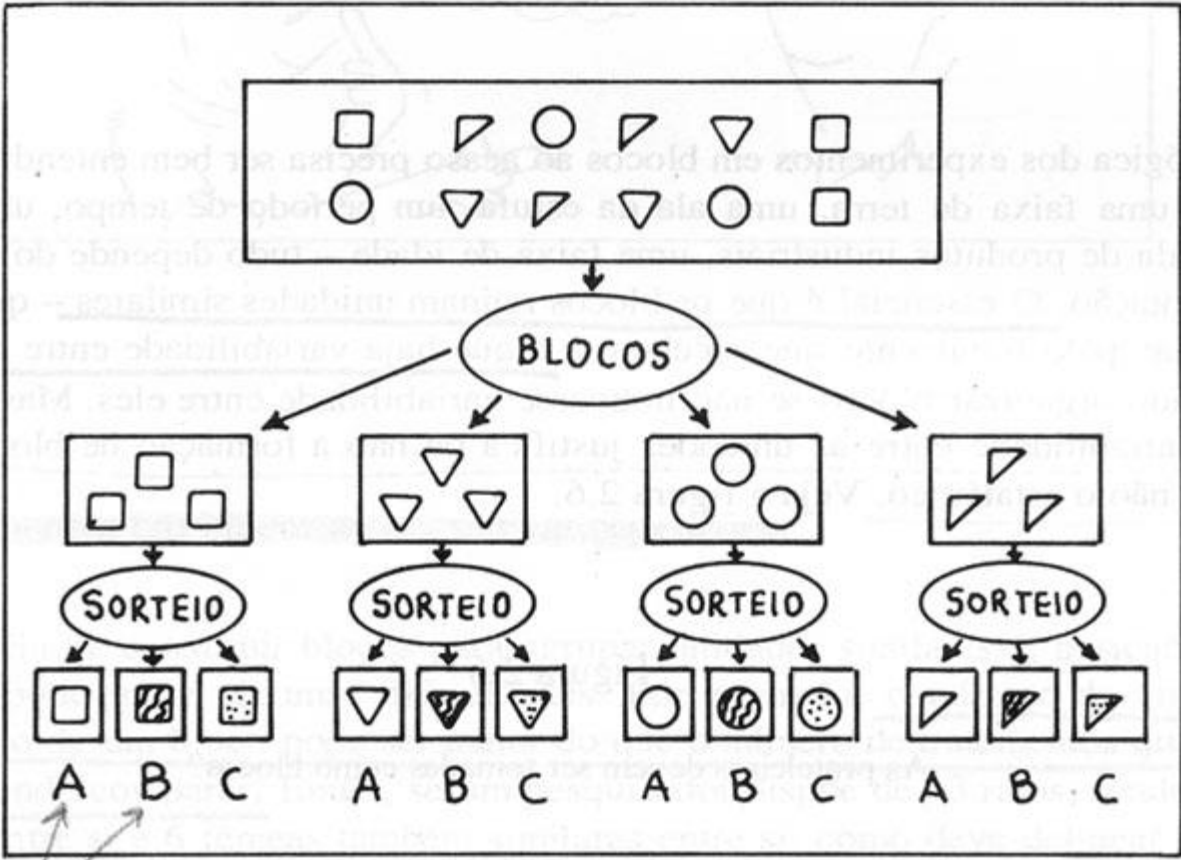


## GRUPOS IGUAIS



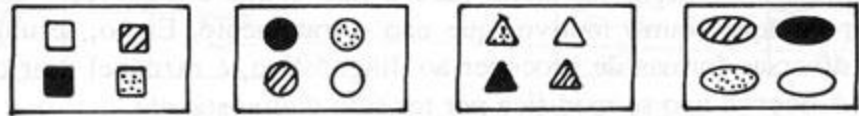
## GRUPOS DIFERENTES























COLONA



LINHA

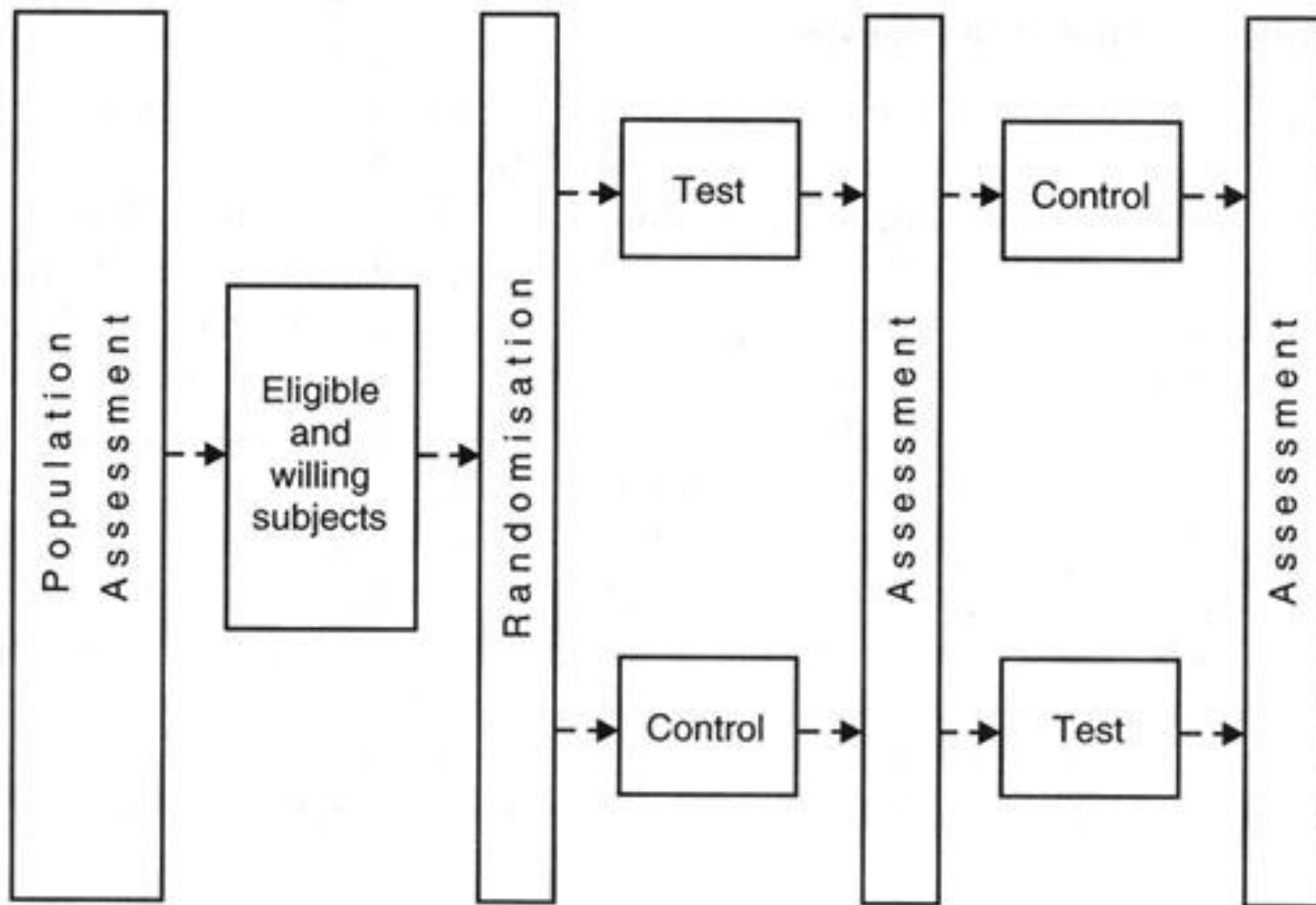
 A	 B	 C	 D
 B	 C	 D	 A
 C	 D	 A	 B
 D	 A	 B	 C



## 4. Ensaio Controlado (Experimental)

Formas de *alocação* dos pacientes aos grupos *tratamento e controle*

- controles históricos: os controles são casos similares vistos no passado;
- controles são pacientes de outro médico ou hospital; (cm14)
- controles são escolhidos pelo pesquisador;
- controles são pacientes que não aceitaram testar o novo tratamento;
- alocação aleatória:
  - simples
  - em blocos / blocos com repetições
  - fatorial
- *cross-over*
  - possível para doenças crônicas que permanecem estáveis por longos períodos;
  - requer poucos pacientes;
  - um período de *descanso* entre os tratamentos pode ser necessário;
  - a análise estatística deve levar em conta o pareamento.

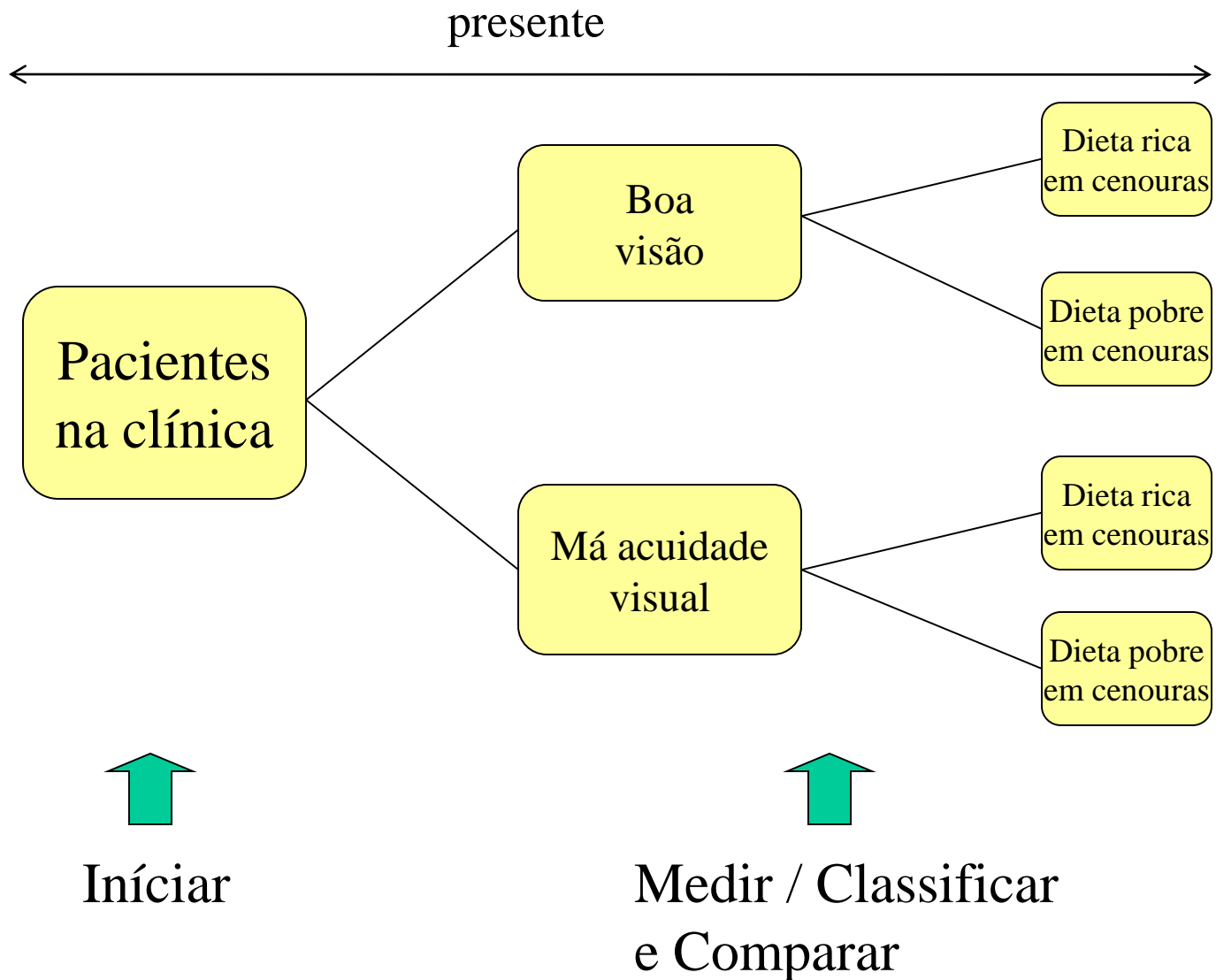


**Figure 2.2** A two-period cross-over design clinical trial

# Principais Tipos de Estudos

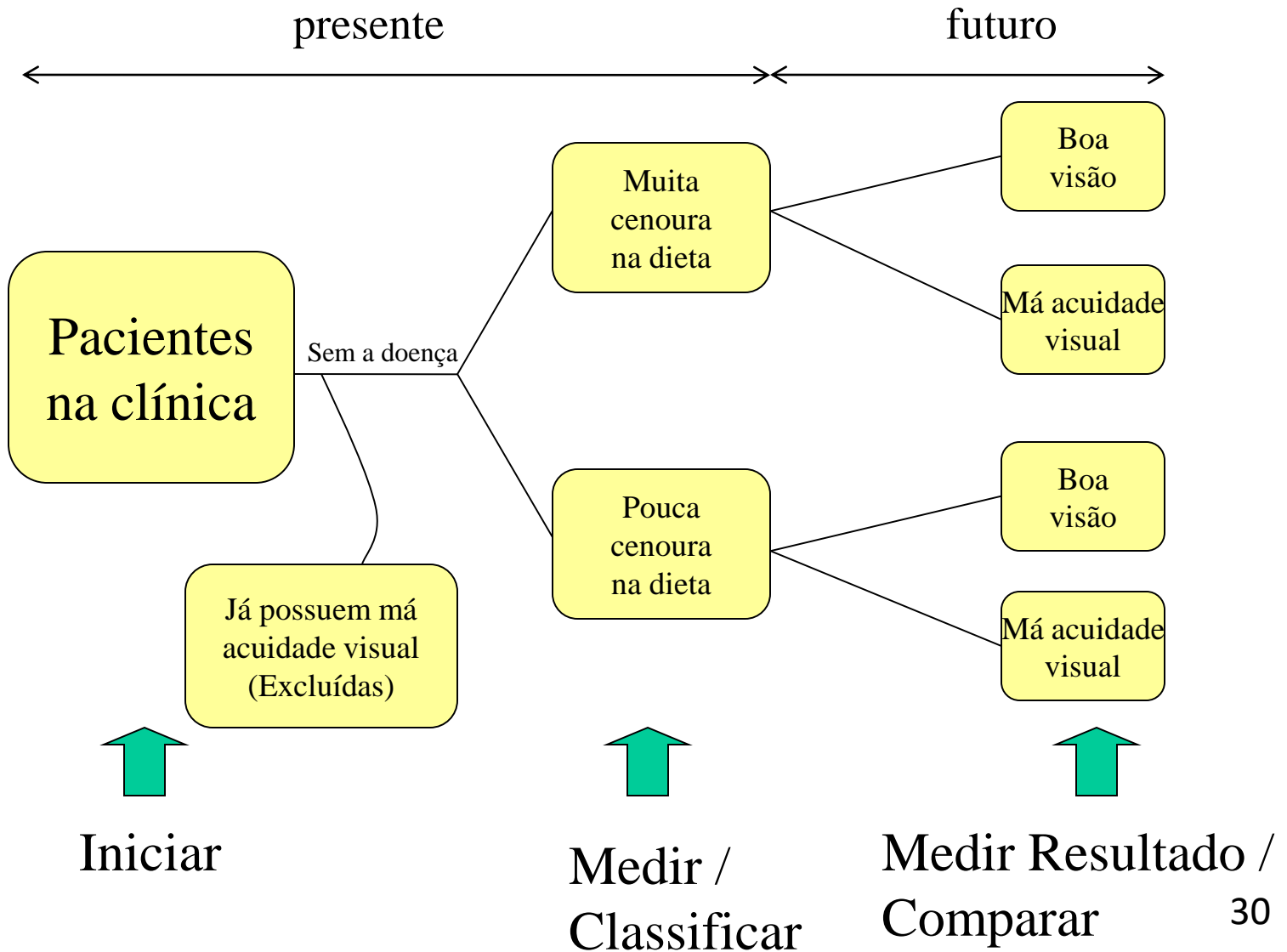
## Exemplos

# Exemplo de Estudo em Corte Transversal



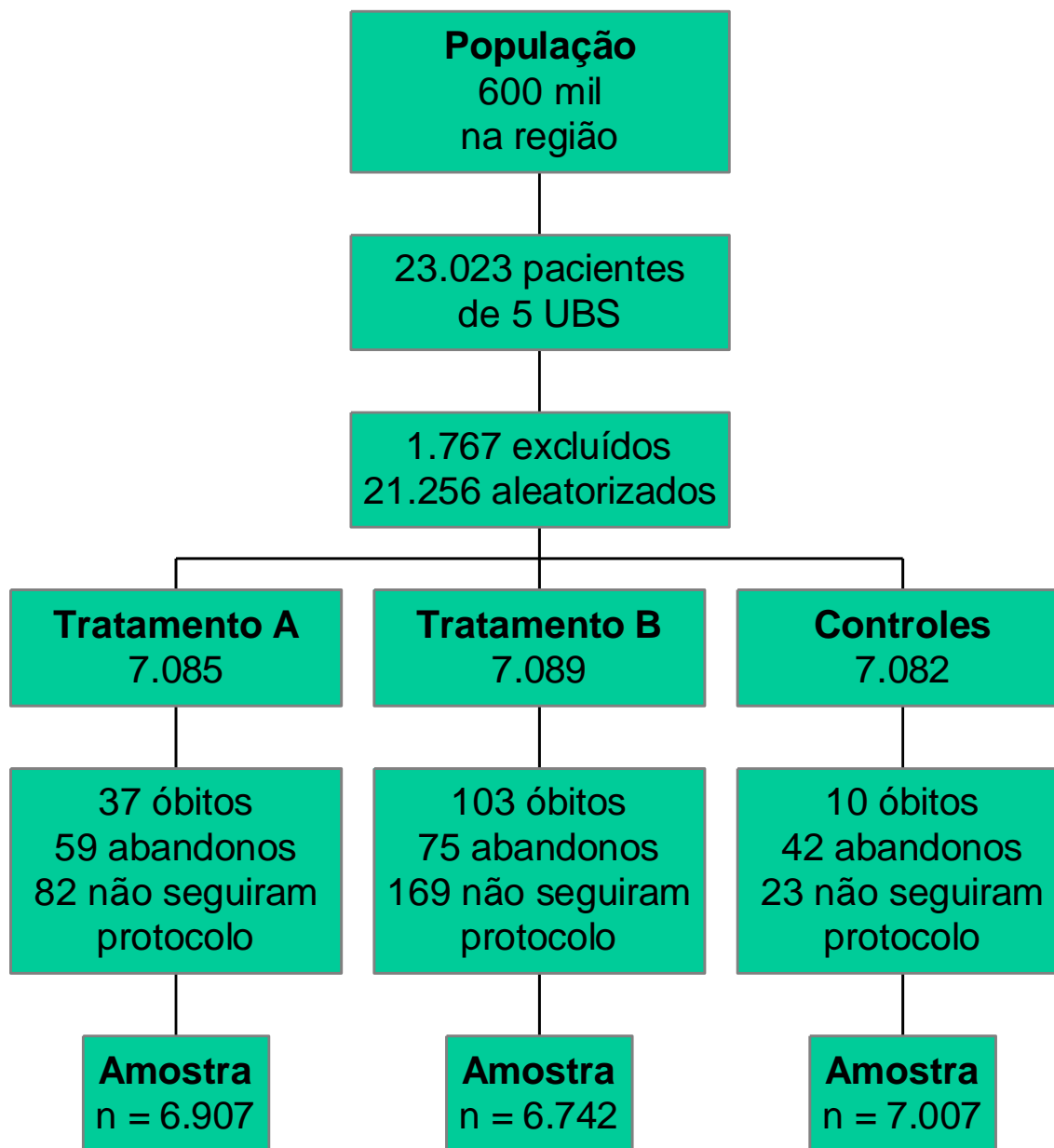


# Exemplo de Estudo de Acompanhamento



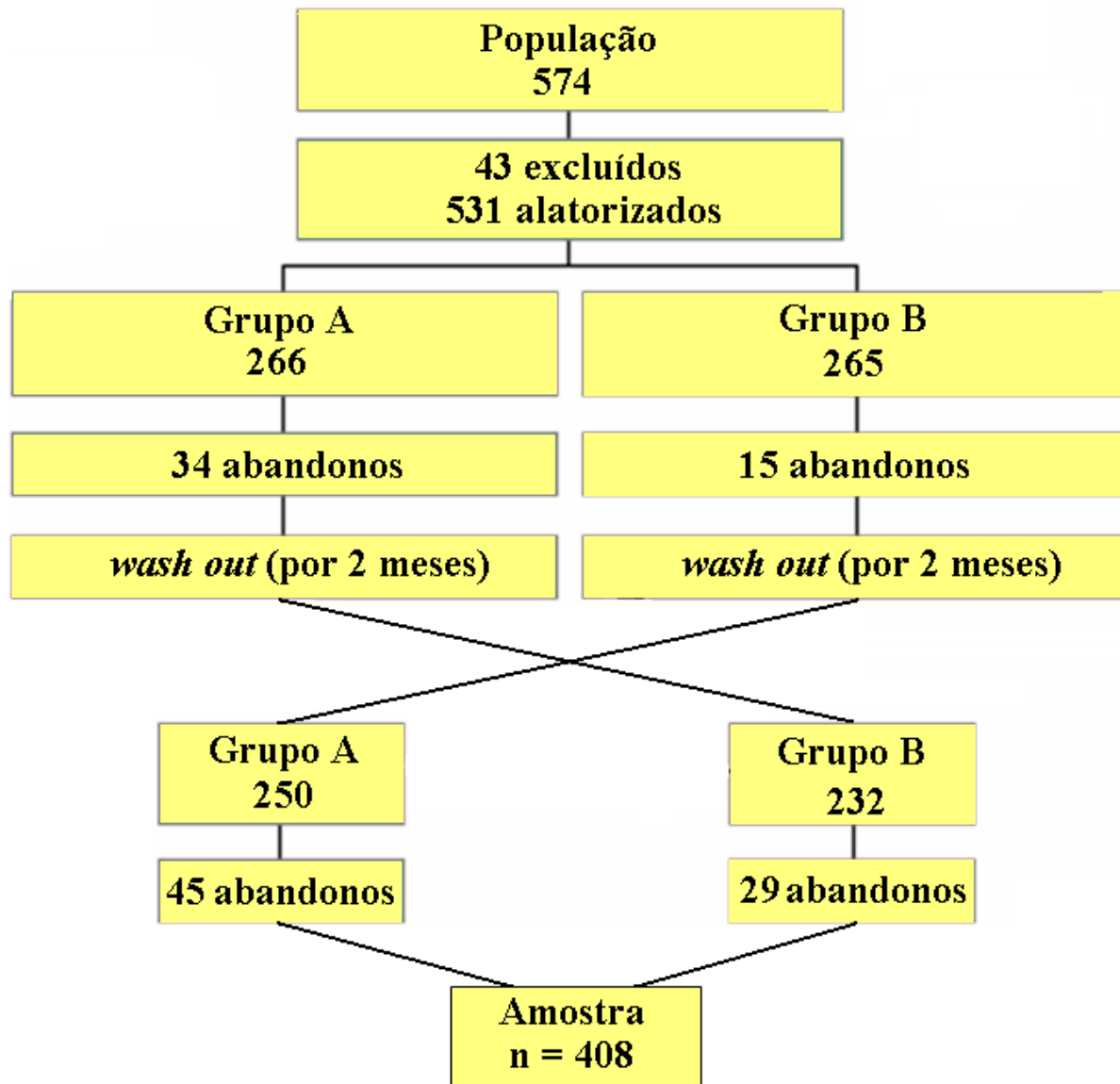


# Resumo Esquemático de um ensaio controlado (Experimental)





# Resumo esquemático de um estudo *CrossOver*



# Principais Tipos de Estudos

## Exercícios

## **De que tipo são estes estudos?**

(Soares e Siqueira, 2002, p. 30)

- Para avaliar o efeito protetor da vacina BCG em crianças com menos de 15 anos, foram estudadas as crianças que receberam algum tratamento antituberculose durante 1981 em Buenos Aires, tanto aquelas internadas em hospitais como as tratadas na forma ambulatorial. Para cada caso encontrou-se uma criança da mesma idade, sexo, condição socioeconômica e que tinha alguma doença aguda, diferente de tuberculose, no mesmo período e que havia sido tratada no mesmo estabelecimento. Nos dois grupos foram consideradas vacinadas aquelas crianças que tinham cicatriz da BCG em uma ou ambas as regiões deltoidianas. (Descrito no Boletim da OPAS - Calvete *et al*, 1986)

- Os primeiros 700 casos de câncer de fígado diagnosticados que ocorreram em vários estados americanos após 01/01/1990 foram seguidos até 31/12/1994. Os níveis de consumo de álcool foram medidos para cada caso, e os 700 pacientes foram classificados em dois grupos, bebedores (casos, F+) e abstêmios (controles, F-). Trezentos casos morreram durante esse período de cinco anos.

- Um estudo foi conduzido em um grupo de gêmeos monozigotos e dizigotos do mesmo sexo, sendo que um gêmeo do par tinha câncer no cólon e o outro não. Todos foram casos incidentes observados em 6 grandes centros médicos dos EUA durante um período de 5 anos. Informações sobre o teor de fibras da dieta foram coletadas para cada um dos indivíduos para se estimar seu efeito na ocorrência de câncer no cólon.

•Baseado na observação de vários casos, um clínico suspeita que o fato de a mãe ter menos de 20 anos de idade está associado com o nascimento de bebês com baixo peso ao nascer ( $< 2500$  g):

a) Explique como você conduziria um estudo de coorte e um estudo de caso-controle para avaliar a conjectura do pesquisador;

b) Cite pelo menos 3 fatores que você deveria controlar para tornar os grupos comparáveis;

c) Explique por que, nesse caso não se pode usar a forma de ensaio clínico.

**Que tipo de estudo deveria ser usado, quais os grupos e quais as fontes de viés:**

- (a) Contraceptivos orais são fatores de risco para tromboembolia ?
- (b) Usinas nucleares podem causar defeitos congênitos nos filhos de mães que moram em áreas próximas a usinas ?
- (c) A poluição do ar pode causar câncer de pulmão ?
- (d) A anestesia com o halotano pode causar problemas hepáticos ?
- (e) O fumo é um fator de risco para problemas coronarianos ?
- (f) Para algumas formas de doença coronariana o uso de medicamentos é tão eficiente quanto a cirurgia ?

- Em um congresso de Oncologia dois trabalhos foram apresentados comparando-se tratamentos para o mesmo tipo de câncer. Os autores, em ambos os casos, apresentaram os resultados obtidos em suas clínicas. Um participante do congresso, analisando as duas comunicações, resolveu adotar o tratamento com a melhor resultado. Esta é uma decisão correta?



## Referências

- Bland, Martin. *An introduction to medical statistics*. 3rd ed. (2004). Oxford University Press.
- Campbell & Machin – *Medical Statistics - A commonsense approach*. John Wiley, 3rd ed. 1999.
- Pagano e Gauvreau. – *Princípios de Bioestatística*. Pioneira Thompson, 2004.
- Soares e Siqueira. *Introd. à Estatística Médica*. BH: Coopmed, 2002
- Vieira e Hoffmann. *Estatística Experimental*. Sao Paulo: Atlas, 1989.