

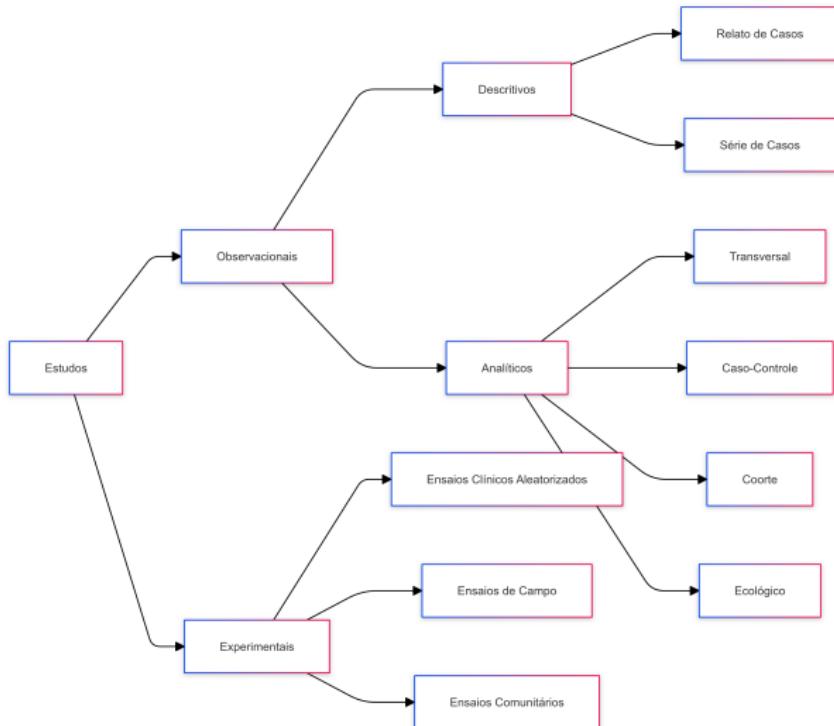
Planejamento na área da saúde

Planejamento de estudos

O planejamento de um estudo refere-se à forma de sua organização.

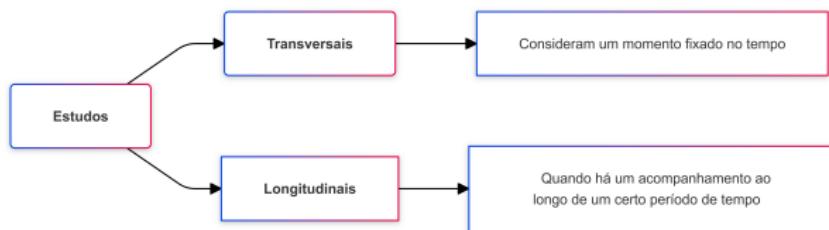
- ▶ Quais os objetivos e hipóteses da pesquisa?
- ▶ Qual a população alvo?
- ▶ Quais as variáveis a serem consideradas?
- ▶ Qual o tamanho da amostra?
- ▶ Quais métodos de coleta de dados?

Delineamentos na área de saúde



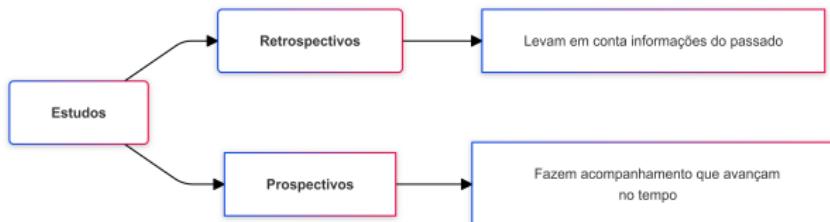
Delineamentos na área de saúde

Consideram a dimensão “tempo”?



Delineamentos na área de saúde

Estudos que levam em consideração o tempo



O termo **longitudinal** geralmente só é utilizado para estudos prospectivos

Estudos observacionais

- ▶ A pesquisa deve ser feita sem intervenções no evento
 - ▶ O pesquisador apenas coleta os dados
- ▶ Grupos estudados são classificados no começo do estudo
- ▶ Não há intervenção direta do pesquisador

Estudos observacionais descritivos

Estudos observacionais descritivos

É um tipo de pesquisa cujo objeto de uma análise é uma unidade de interesse. Tem como objetivo a simples descrição de um fato.

- ▶ É o tipo mais básico de estudo clínico.
- ▶ Não é necessário o cálculo do tamanho da amostra (Amostragem a esmo).

Estudos observacionais descritivos

- ▶ Geram uma hipótese.
- ▶ Geralmente são o primeiro passo de uma investigação clínica.
- ▶ De forma geral, são estudos transversais.

Relato de caso

Relato de caso

Consiste na cuidadosa e minuciosa descrição por um ou mais pesquisadores (médicos), do diagnóstico e evolução da doença de um pequeno número de pacientes.

- ▶ Costumam ser a primeira abordagem de um tema.

Relato de caso

Usado para a avaliação inicial de problemas ainda **mal conhecidos** e cujas características ou variações naturais não foram **convenientemente detalhadas**.

- ▶ Muitas revistas científicas apresentam uma seção de “relato” ou “apresentação de casos”, para difundir os resultados destes estudos.
- ▶ Em geral, o estudo de caso é relativamente fácil de ser realizado e de baixo custo.
- ▶ Útil para levantar problemas, muitos dos quais são complementarmente investigados com o auxílio de outros métodos.

Série de casos

Semelhante aos relatos de caso, diferindo, basicamente, em relação ao número de pacientes incluídos na investigação.

- ▶ Em termos práticos, a série de casos ficou constituída de um mínimo de 10 unidades e, o estudo de casos, de um a nove pacientes.

Série de caso

! Atenção

Tanto relato quanto série de casos possuem limitações importantes e podem levar a conclusões equivocadas, uma vez que frequentemente avaliam acontecimentos passados, não possuem **grupos de comparação** e apresentam resultados que se aplicam somente àquele paciente ou grupo de participantes específicos.

- ▶ **Viés de seleção**, dificultando a generalização dos resultados

Análise de dados

- ▶ Nenhuma se apenas um caso;
- ▶ Simples se for uma série de casos:
 - ▶ Medidas de tendência central;
 - ▶ Proporções e intervalos de confiança;
 - ▶ Subgrupos podem ser agrupados por características (sexo, idade, etc.)

Questões que podem ser respondidas

1. O que se sabia antes do relato?
2. Que fenômeno novo foi ilustrado?
3. Que outros estudos devem ser conduzidos?
4. O grupo estudado é representativo do conjunto de pacientes com esta doença?
5. Que conclusões podem ser generalizadas?

Exemplos

Exemplos

Autores relataram o caso de 10 crianças com diagnóstico de hanseníase em um serviço no norte do Brasil. Os autores demonstraram a diversidade de apresentações da infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população pediátrica, chamando atenção para o dano neurológico que pode ocorrer nesta faixa etária.



Brazilian Journ

Hanseníase na infância: uma série de casos

Leprosy in childhood: a case series

DOI:10.34117/bjdv7n3-108

Recebimento dos originais: 08/02/2021
Acceptação para publicação: 01/03/2021

Alline Oliveira das Neves Mota

Médica pelo Centro Universitário do Estado do Pará (CESU)

Residente de Dermatologia pela Universidade do Estado do

Endereço: Tv Perebebu, 2623, bairro: Marco, Cep: 66087-662,
E-mail: alline_neves@hotmail.com

Mayara Silva Nascimento

Mestre em Saúde na Amazônia pela Universidade Federal d

Residente de Dermatologia na Universidade do Estado do
Endereço: Tv Perebebu, 2623, bairro: Marco, Cep: 66087-662,

Exemplos

@JUNIOR2007 relataram o caso de um paciente portador de oclusão aterosclerótica da aorta abdominal cuja vascularização dos membros inferiores era mantida por colaterais mesentéricas com reenchimento retrógrado da aorta distal.

@JUNIOR2007

[Revista Paraense de Medicina](#)

versão impressa ISSN 0101-5907

Rev. Para. Med. v.21 n.4 Belém dez. 2007

RELATO DE CASO

Oclusão aterosclerótica da aorta abdominal com fluxo arterial para os membros inferiores mantido pela artéria mesentérica inferior - Relato de caso¹

Atherosclerotic occlusion of the abdominal aorta with arterial flow to the inferior limbs maintained by the inferior mesenteric artery - Case report

Adenauer Marinho de Oliveira Góes Junior^I; João Gualberto Diniz Júnior^{II}; Maria Lúcia Iwasaki^{III}; Paulo Henrique Petterle^I; Tatiana Rocha Prott^I; Weverton Terci^I

^IMédico(a) Residente do Serviço de Cirurgia Vascular do HSPM

^{II}Médico Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do HSPM

^{III}Médica Assistente do Serviço de Cirurgia Vascular do HSPM

[Endereço para correspondência](#)

Prática

Em relação ao artigo *Coronavírus e o Coração / Um Relato de Caso sobre a Evolução da COVID-19 Associado à Evolução Cardiológica*, procure responder às questões propostas no slide anterior.

Estudos observacionais analíticos

Estudos observacionais analíticos

Estudos analíticos são aqueles delineados para examinar a existência de associação entre uma exposição e uma doença ou condição relacionada à saúde.

Assim, se o **objetivo** for testar **hipóteses** a respeito da associação entre determinantes e um agravo à saúde, os estudos analíticos devem ser empregados.

Estudos observacionais analíticos

Ao se iniciar um estudo analítico, é fundamental identificar a resposta de interesse.

- ▶ ocorrência da cura da doença ou remissão de um tumor (dicotômica)
- ▶ tempo de sobrevivência ou tempo de remissão até a recidiva (contínua)
- ▶ índices de qualidade de vida, entre outras.

Estudos observacionais analíticos

Para investigar a associação entre um fator de risco (ou a exposição) e a doença (ou a ocorrência de um desfecho), vamos definir alguns eventos de interesse.

Estudos observacionais analíticos

Para investigar a associação entre um fator de risco (ou a exposição) e a doença (ou a ocorrência de um desfecho), vamos definir alguns eventos de interesse.

Evento	Descrição
E +	ser Exposto
E -	não ser Exposto
D +	ser Doente (apresentar o desfecho)
D -	não ser Doente (não apresentar o desfecho)
C +	ser Caso (apresentar o desfecho)
C -	ser Controle (não apresentar o desfecho)
F +	apresentar um Fator de risco (ou fator investigado)

Estudo de coorte

Estudos de coorte

O termo *coorte* é usado para designar um grupo de pessoas que têm em comum a ocorrência de um evento num mesmo período. Por exemplo,

- ▶ coorte de pessoas que nasceram em 2010,
- ▶ coorte de pessoas admitidas para hemodiálise em uma unidade hospitalar,
- ▶ coorte de idosos residentes no município de Ouro Preto em 2020,
- ▶ coorte de trabalhadores de uma indústria,
- ▶ entre outros.

Estudos de coorte

São estudos observacionais onde a situação dos participantes quanto à exposição de interesse determina sua seleção para o estudo, ou sua classificação após inclusão no estudo.

Estudos de coorte

São estudos observacionais onde a situação dos participantes quanto à exposição de interesse determina sua seleção para o estudo, ou sua classificação após inclusão no estudo.

Esses indivíduos são monitorados ao longo do tempo para avaliar a incidência de doença ou de outro desfecho de interesse

Finalidade dos estudos de coorte

- ▶ Etiologia de doenças.
 - ▶ fumo x câncer pulmonar
- ▶ História natural.
 - ▶ evolução de uma doença
- ▶ Estudo de impacto de fatores prognósticos.
 - ▶ marcadores tumorais e evolução de câncer

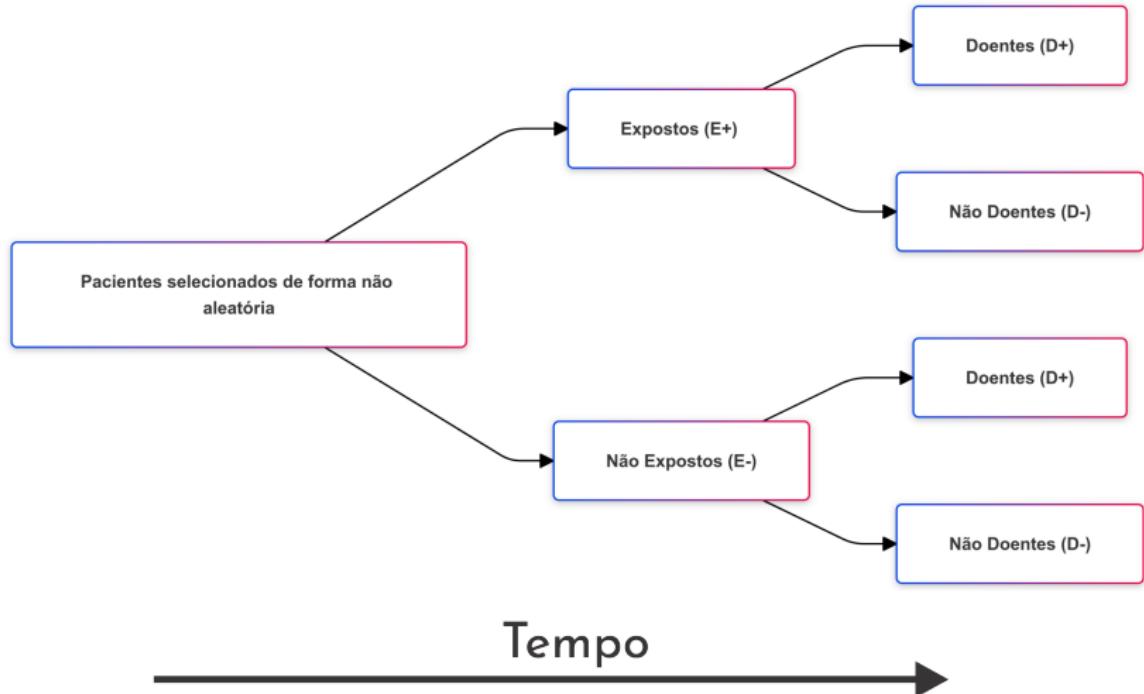
Finalidade dos estudos de coorte

- ▶ Intervenções diagnósticas.
 - ▶ papanicolau x mortalidade por câncer de útero
- ▶ Terapêuticas.
 - ▶ tratamento de hipertensão arterial x infarto agudo do miocárdio

Estudos de coorte

Em estudos de coorte, o pesquisador define datas de início e de final do seguimento dos participantes: durante este intervalo são colhidas informações sobre a exposição de interesse, sobre covariáveis e sobre o(s) desfecho(s)

Estudos de coorte



Estudos de coorte

Inicialmente, os participantes são distribuídos em grupos, de acordo com sua situação quanto à exposição investigada.

Estudos de coorte

Inicialmente, os participantes são distribuídos em grupos, de acordo com sua situação quanto à exposição investigada.

Os dois grupos são acompanhados por um período de tempo e as incidências da doença são calculadas.

Incidência

Os dois grupos são acompanhados por um período de tempo e as incidências da doença são calculadas.

$$\text{incidência} = \frac{\text{Nº de casos novos em determinado período}}{\text{Nº de pessoas expostas ao risco no mesmo período}}$$

Incidência

$$\text{incidência} = \frac{\text{Nº de casos novos em determinado período}}{\text{Nº de pessoas expostas ao risco no mesmo período}}$$

A **incidência** diz respeito à frequência com que surgem **novos casos** de uma doença num intervalo de tempo oriundos de uma população sob risco de adoecimento no início da observação.

Incidência

A **incidência** diz respeito à frequência com que surgem **novos casos** de uma doença num intervalo de tempo oriundos de uma população sob risco de adoecimento no início da observação.

- ▶ Se a incidência entre os expostos (E_+) for mais alta do que entre os não expostos (E_-):
 - ▶ indica associação entre fator e doença.

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Para análise dos dados, considere a seguinte tabela de contingência:

		D	D	Total
		+	-	
E	+	a	b	$a + b$
+	E	c	d	$c + d$
-	Total	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$

Ou seja, o risco relativo é a razão entre a incidência nos expostos e a incidência nos não expostos ao fator de risco.

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Interpretação: É o número de vezes que as pessoas expostas ao fator de risco estão mais sujeitas a se tornarem doentes em relação as não expostas

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Interpretação: É o número de vezes que as pessoas expostas ao fator de risco estão mais sujeitas a se tornarem doentes em relação as não expostas

- ▶ Se $RR > 1$ - fator de risco
- ▶ Se $RR < 1$ - fator de proteção
- ▶ Se $RR = 1$ - sem associação

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Exemplo: O risco de desenvolver AIDS é 1,39 vezes maior entre os que tem úlcera genital do que os sem úlcera

- ▶ O risco de desenvolver AIDS é 39% maior para quem tem úlcera do que nos indivíduos sem úlcera

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Para testar a hipótese nula:

$$H_0 : RR = 1$$

podemos utilizar o teste Qui-quadrado com 1 GL.

Estatística do teste:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times n}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

- ▶ Associação entre baixo peso ao nascer (BPN: peso $\leq 2500g$) e morte perinatal

	Ocorreu morte perinatal	Não ocorreu morte perinatal
Peso $< 2500g$	150	574
Peso $> 2500g$	61	5588
Total	211	6162

$$RR = \frac{\frac{150}{724}}{\frac{61}{5649}} = \frac{150}{724} \times \frac{5649}{61} \approx 19,2$$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Existe associação entre BPN e morte perinatal?

$$H_0 : RR = 1$$

$$\chi^2 = \frac{(150 \times 5588 - 574 \times 61)^2 \times 6373}{(150 + 574) \times (61 + 5588) \times (150 + 61) \times (574 + 5588)} = 773,15$$

Como $\chi^2 = 773,15 > 3,841 = \chi^2_{(1;0,05)}$ rejeita-se a hipótese nula.

Logo, o baixo peso ao nascer é fator de risco para a morte perinatal. O Risco de Morte Perinatal de um RN de baixo peso excede 19,2 vezes a de um RN de peso $> 2500\text{g}$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

Podemos construir um intervalo de confiança para o estimador da RR . Para isso, precisamos da variância de RR . Por razões teóricas, é mais fácil obter a variância de $\ln[RR]$. Vale o seguinte resultado:

$$\text{Var}(\ln[RR]) = \frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}$$

e um intervalo de confiança de 95% para a RR é obtido por

$$\exp(\ln[RR] \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Var}(\ln[RR])})$$

Risco Relativo ou Razão de Riscos (RR)

No exemplo da morte perinatal, temos $RR \approx 19,2$. Logo,

$$\ln[RR] = \ln[19,2] = 2,95$$

e,

$$\text{Var}(\ln[RR]) = \frac{1}{150} - \frac{1}{150 + 574} + \frac{1}{61} - \frac{1}{61 + 5588} \approx 0,02$$

Um intervalo de confiança de 95% para RR é obtido por

$$\begin{aligned}\exp(2,95 \pm 1,96 \times \sqrt{0,02}) &= (\exp(2,95 - 0,15); \exp(2,95 + 0,15)) \\ &= (\exp(2,8); \exp(3,1))\end{aligned}$$

$$IC_{95\%}(RR) = (16,44; 22,19)$$

Tipos de coorte



Coorte retrospectiva
(histórica)

Coorte reunida -----► Acompanhamento

Coorte prospectiva

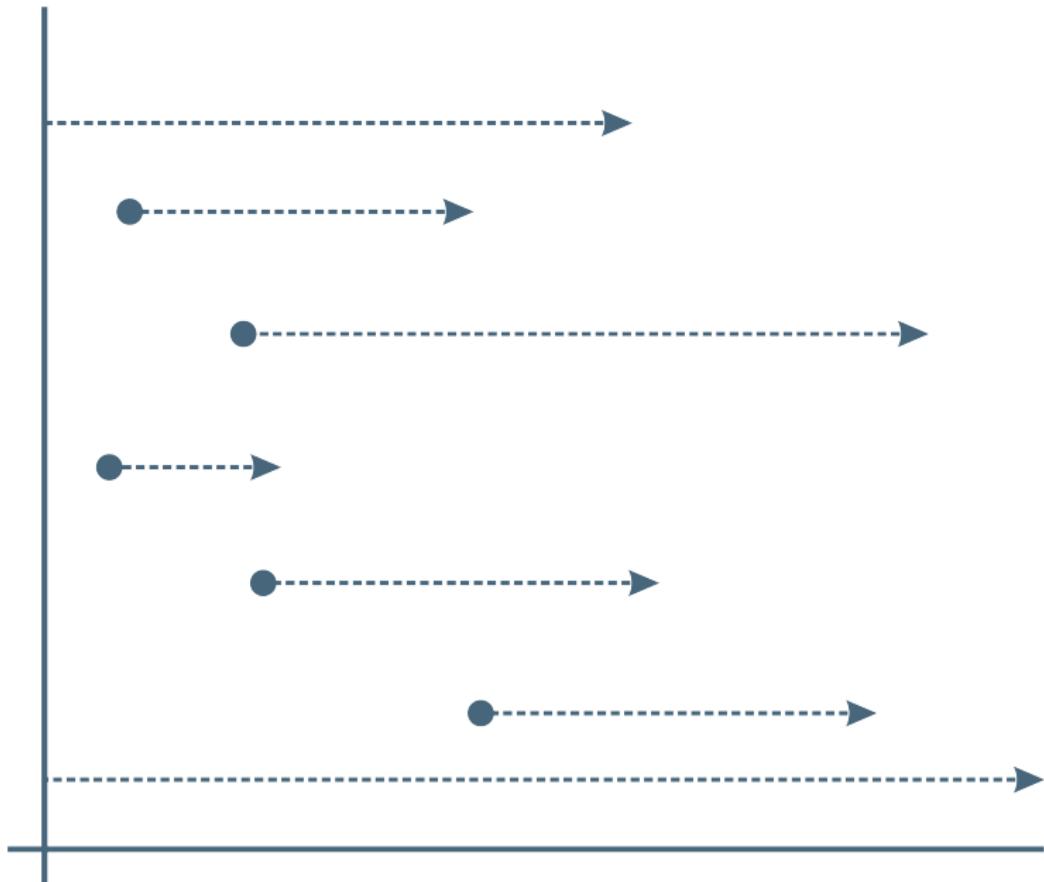
Coorte reunida -----► Acompanhamento

Tipos de coorte

Os desenhos dos estudos podem ser com coortes **abertas** ou **fechadas**.

Nas coortes abertas, o momento de entrada dos indivíduos no estudo varia

Tipos de coorte

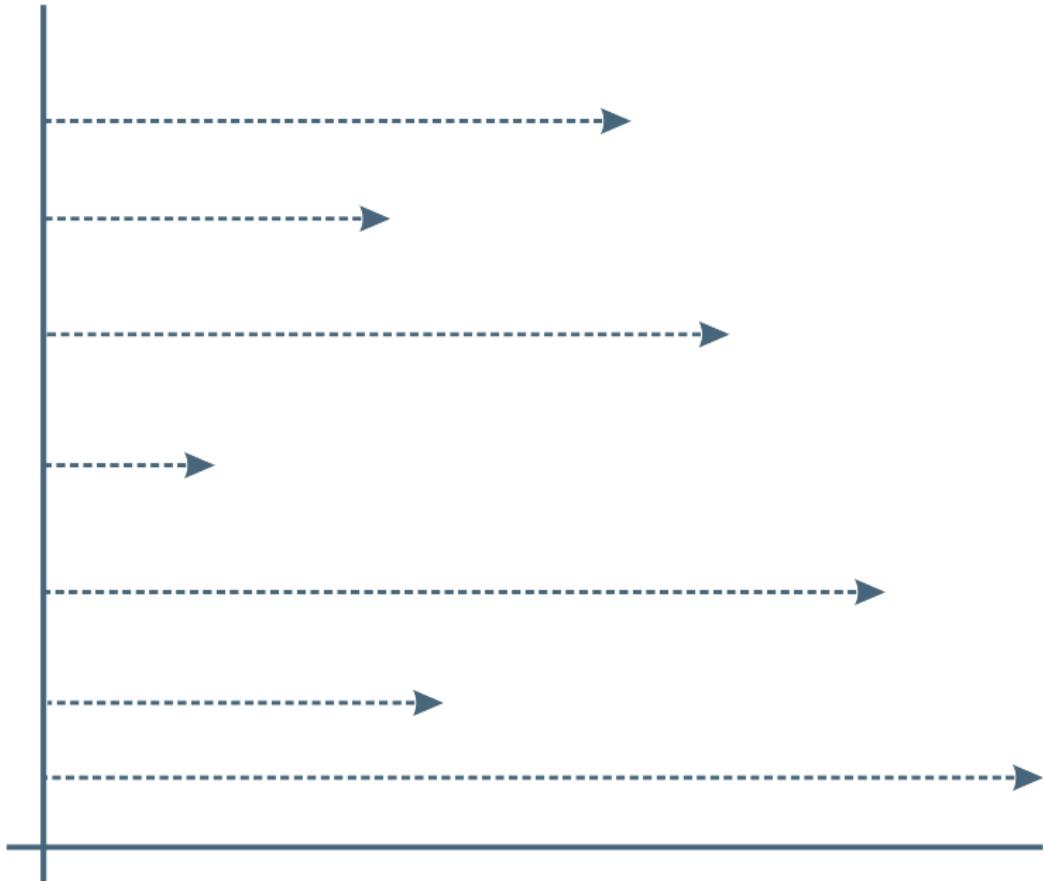


Tipos de coorte

Nas coortes fechadas, todos os indivíduos que serão acompanhados estão presentes no início do estudo.

Não há entradas durante o período de acompanhamento

Tipos de coorte



Densidade de incidência

A **Densidade de incidência (DI)** é uma medida mais robusta que a **incidência** pelo fato de incluir no seu denominador o tempo de contribuição de cada indivíduo no acompanhamento.

Em outras palavras, contabiliza o tempo de permanência do indivíduo na coorte.

O tempo pode ser descrito em anos-pessoas, meses-pessoas, dias-pessoas, entre outros.

Densidade de incidência

$$DI = \frac{\text{Nº de casos novos em determinado período}}{\text{Pessoa-Tempo da população em risco}}$$

Por Pessoa-Tempo entende-se o período durante o qual o indivíduo esteve exposto ao risco e, caso viesse a adoecer, seria considerado um caso novo ou incidente.

Densidade de incidência

Por exemplo, seja uma coorte hipotética composta por 5 indivíduos e que o indivíduo 1 foi acompanhado por 1 ano, o 2º 2 anos, o 3º por 3 anos, o 4º por 4 anos e o 5º por 5 anos. Dos 5 indivíduos, somente 2 evoluíram para o desfecho.

$$\begin{aligned} \text{DI} &= \frac{2}{(1 \text{ ano} \times \text{ind. } 1) + (2 \text{ anos} \times \text{ind. } 2) + (3 \text{ anos} \times \text{ind. } 3) + (4 \text{ anos} \times \text{ind. } 4)} \\ &= \frac{2}{15} \times 100 = 13,3/100 \end{aligned}$$

Interpretação: Temos 13,3 casos novos da condição para cada 100 pessoas.

Vantagens

- ▶ Permite o cálculo de taxas de incidência em expostos e não expostos e, através destas, o Risco Relativo (RR);
- ▶ O fator de exposição é definido no início do estudo não sofrendo influências da presença ou ausência do evento de interesse;
- ▶ Melhor método para se conhecer com precisão a história natural de uma doença, assim como sua incidência;
- ▶ Permite o estudo de múltiplos efeitos/consequências de um mesmo fator de exposição;

Vantagens

- ▶ Vieses de confusão são mais fáceis de controlar;
- ▶ Permite o estudo de fatores de exposição pouco frequentes;

Desvantagens

- ▶ Caros, devido ao longo período de seguimento;
- ▶ Existência de possíveis fatores (viés) de confusão;
- ▶ Longa duração, com a existência implícita de perdas de magnitude diferente entre expostos e não-expostos;
- ▶ Menos adequados para o estudo de múltiplas causas de um evento específico (multicausalidade);

Desvantagens

- ▶ Não apropriados para o estudo de doenças raras;
- ▶ Suscetíveis a perdas que podem comprometer a validade do estudo;
- ▶ Pouco reprodutíveis;
- ▶ Possibilidade de mudança no estado de exposição entre os dois grupos (exposto vira não-exposto; não-exposto vira exposto);
- ▶ Pouco apropriados para doenças com longo período de latência.

Exemplos

Um exemplo de estudo de coorte é uma pesquisa para verificar a relação entre a incidência de câncer de pulmão e a exposição à fumaça do cigarro. Começa-se selecionando o grupo de indivíduos expostos à fumaça do cigarro e outra amostra de indivíduos que não são expostos.

Depois, após um período específico, verifica-se o quanto os indivíduos expostos ao cigarro estão mais sujeitos ao câncer de pulmão.

Exemplo

O objetivo desse artigo foi avaliar o uso clínico da Escala de Autoeficácia na amamentação como preditiva do desmame precoce e verificar se as mulheres que obtiveram maiores escores de autoeficácia amamentaram por mais tempo. Após realização de um estudo de coorte com 100 puérperas, os resultados não permitiram confirmar a utilização da escala como preditiva de risco de desmame precoce.

Não se observou relação entre maiores escores de alta eficácia e maior tempo de aleitamento materno exclusivo.

Gouveia, fernandes, 2014



Au

Descriptores

Resumo

Prática

Leia o artigo Impacto da hospitalização na funcionalidade de idosos: estudo de coorte e responda às seguintes perguntas:

1. O estudo é prospectivo ou retrospectivo?
2. A coorte é representativa de um grupo ou população definida?
3. Todos os fatores causadores de confusão significativos foram identificados?
4. Todas as exposições e tratamentos, fatores de confusão em potencial e desfechos importantes foram medidos de forma acurada e objetiva em todos os membros da coorte?
5. Houve perdas significativas no seguimento?
6. Os participantes foram seguidos por tempo suficiente?

Estudo caso-controle

Estudo caso-controle

Tipo de estudo observacional que se inicia com a seleção de um grupo de pessoas portadoras de uma doença ou condição específica (casos), e um outro grupo de pessoas que não sofrem dessa doença ou condição (controle).

Característica principal: Os participantes são selecionados com base em **terem ou não** o desfecho.

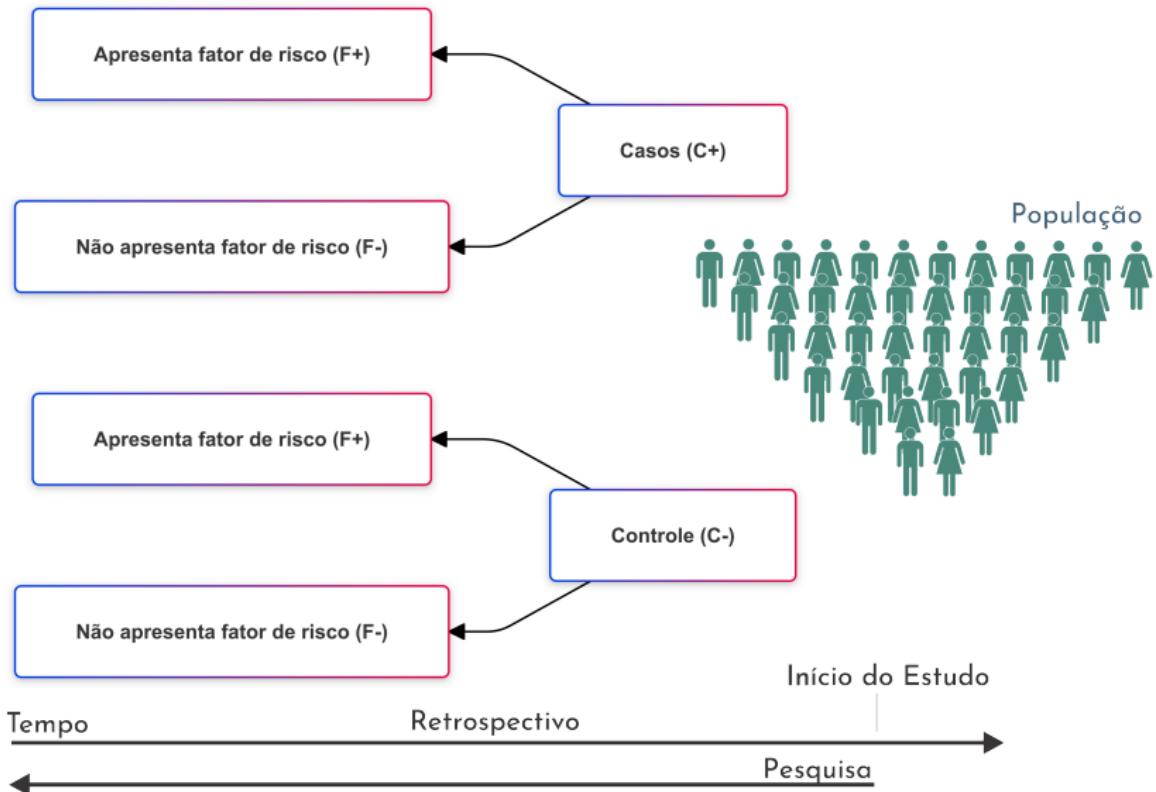
Estudo caso-controle

O propósito desse estudo é identificar características (exposições, ou fatores de risco) que ocorrem em maior (ou menor) frequência entre casos do que entre controles.

Estudo caso-controle

- ▶ Retrospectivo
- ▶ Identifica um grupo de pacientes com o desfecho (casos) e um outro sem o desfecho (controles)
- ▶ Examina as variáveis de predição no passado, ou seja, casos e controles são medidos quanto ao **histórico** de exposição.
- ▶ Determina a força da associação entre a variável de predição e a variável de desfecho
- ▶ Útil para identificar fatores associados à ocorrência de doenças **raras**
 - ▶ A seleção de participantes é feita com base no desfecho: garantia de um número desejado de casos.

Estudo caso-controle



Estudo caso-controle

O estudo começa com o levantamento da história clínica de todos os pacientes selecionados.

Estudo caso-controle

O estudo começa com o levantamento da história clínica de todos os pacientes selecionados.

Procura-se saber se o fator de risco está presente mais frequentemente entre os casos do que entre os controles.

Estudo caso-controle

Procura-se saber se o fator de risco está presente mais frequentemente entre os casos do que entre os controles.

Se a evidência for suficiente, o pesquisador concluirá que existe associação entre o fator de risco e a doença.

Estudo caso-controle

Se a evidência for suficiente, o pesquisador concluirá que existe associação entre o fator de risco e a doença.

Com este tipo de delineamento, estima-se a prevalência e não a incidência do desfecho de interesse.

Estudo caso-controle

Com este tipo de delineamento, estima-se a prevalência e não a incidência do desfecho de interesse.

$$\text{prevalência} = \frac{\text{Nº de casos existentes em determinado momento}}{\text{Nº de pessoas na população no mesmo momento}}$$

Estudo caso-controle

$$\text{prevalência} = \frac{\text{Nº de casos existentes em determinado momento}}{\text{Nº de pessoas na população no mesmo momento}}$$

A **prevalência** se refere ao número de casos existentes de uma doença em um dado momento. Os casos existentes são daqueles que adoeceram em algum momento do passado, somados aos casos novos dos que ainda estão vivos e doentes

A prevalência é como a descrição de uma **fotografia** de grupo.

Estudo caso-controle

Exemplo: Entre 10000 crianças pré-escolares submetidas a exames parasitológicos de fezes, no início do ano, foram encontradas 500 com exame positivo para *Ascaris*.

$$\text{prevalência} = \frac{500}{10000} = 0,05 \times 100 = 5\%$$

Interpretação: A prevalência da verminose em crianças pré-escolares, no início do ano, foi de 5%.

É uma proporção, **NÃO** expressa risco!

Estudo caso-controle

Existem, basicamente, três formas diferentes de calcular a prevalência:

- ▶ **Prevalência num período:** O número de casos de um evento de saúde num determinado momento. Por exemplo, num questionário ser-lhe-ia perguntado se fuma atualmente.
- ▶ **Prevalência-período:** O número de casos de um evento de saúde relativamente a um período de tempo, frequentemente 12 meses. Por exemplo, num questionário seria perguntado se fumou durante os últimos 12 meses.
- ▶ **Prevalência ao longo da vida:** O número de casos do evento de saúde relativamente ao período de vida. Por exemplo, num questionário seria perguntado se alguma vez fumou.

Estudo caso-controle

Em estudos de caso controle, não é possível calcular a incidência da doença, pois começamos o estudo com pessoas doentes e não doentes.

Assim, vamos adotar uma medida alternativa conhecida como razão de chances ou *odds-ratio*.

O conceito de **chance** pode ser representado matematicamente por:

$$r = \frac{p}{1 - p}$$

onde r é a chance e p é a probabilidade de ocorrência do evento.

Leia mais sobre a relação entre **probabilidade e chance** aqui e aqui.

Razão de chances ou *odds-ratio*

A razão de chances (OR) é a chance de exposição entre os casos dividido pela chance de exposição entre os controles.

	C	C	Total
F	+ a	- b	a + b
+			
F	c	d	c + d
-			
Total	a + c	b + d	$n = a + b + c + d$

Razão de chances ou *odds-ratio*

$$\text{Razão de chances (OR)} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{b}} = \frac{\frac{a}{a+c} \cdot \frac{b}{b+d}}{\frac{c}{b} \cdot \frac{d}{b+d}} = \frac{ad}{bc}$$

Razão de chances ou *odds-ratio*

Interpretação: O significado da razão de chances é análogo ao do risco relativo obtido a partir dos estudos de coorte.

Razão de chances ou *odds-ratio*

Interpretação: O significado da razão de chances é análogo ao do risco relativo obtido a partir dos estudos de coorte.

- ▶ Se $OR > 1$ - fator de risco
- ▶ Se $OR < 1$ - fator de proteção
- ▶ Se $OR = 1$ - sem associação

Razão de chances ou *odds-ratio*

Para testar a hipótese nula:

$$H_0 : OR = 1$$

podemos utilizar o teste Qui-quadrado com 1 GL.

Estatística do teste:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times n}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$$

Razão de chances ou *odds-ratio*

- ▶ Consumo de álcool no passado × Câncer de Pâncreas

	Com câncer de pâncreas	Sem câncer de pânc
Consumo de álcool	1000	3200
Sem consumo de álcool	300	1300
Total	1300	4500

$$OR = \frac{\frac{1000}{1300}}{\frac{300}{4500}} = \frac{\frac{1000}{300}}{\frac{3200}{1300}} = \frac{1000 \times 1300}{300 \times 3200} = \frac{1300000}{960000} \approx 1,35$$

Razão de chances ou *odds-ratio*

Existe associação entre o consumo de álcool no passado e Câncer de Pâncreas?

$$H_0 : OR = 1$$

$$\chi^2 = \frac{(1000 \times 1300 - 3200 \times 300)^2 \times 5800}{(1000 + 3200) \times (300 + 1300) \times (1000 + 300) \times (3200 + 1300)} =$$

Como $\chi^2 = 17,06 > 3,841 = \chi^2_{(1;0,05)}$ rejeita-se a hipótese nula.
Logo, o consumo de álcool no passado é fator de risco para o desenvolvimento de Câncer de Pâncreas.

Razão de chances ou *odds-ratio*

Podemos construir um intervalo de confiança para o estimador da *OR*. Para isso, precisamos da variância de *OR*. Por razões teóricas, é mais fácil obter a variância de $\ln[OR]$. Vale o seguinte resultado:

$$\text{Var}(\ln[OR]) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

e um intervalo de confiança de 95% para a *OR* é obtido por

$$\exp(\ln[OR] \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Var}(\ln[OR])})$$

Razão de chances ou *odds-ratio*

No exemplo do CA de pâncreas, temos $OR \approx 1,35$. Logo,:

$$\ln[OR] = \ln[1,35] = 0,3$$

e,

$$\text{Var}(\ln[OR]) = \frac{1}{1000} + \frac{1}{3200} + \frac{1}{300} + \frac{1}{1300} = 0,0054$$

Um intervalo de confiança de 95% para OR é obtido por

$$\begin{aligned}\exp(0,3 \pm 1,96 \times \sqrt{0,0054}) &= (\exp(0,3 - 0,14); \exp(0,3 + 0,14)) \\ &= (\exp(0,16); \exp(0,44))\end{aligned}$$

$$IC_{95\%}(OR) = (1,17; 1,55)$$

Razão de chances ou *odds-ratio*

► Interpretação:

- ▶ A ingestão de álcool está associada à uma chance 35% maior de desenvolver CA de Pâncreas;
- ▶ As chances de CA de Pâncreas são 35% maiores entre os que ingerem álcool em comparação com aqueles que não o fizeram;
- ▶ O Odds Ratio (ou a razão de chances) de desenvolver CP é de 1,35 comparando os que ingeriram álcool com aqueles que não ingeriram álcool, ou seja a ingestão de álcool é fator de risco para o desenvolvimento de CP.

Como selecionar os casos?

- ▶ **Idealmente:** amostragem aleatória do total de doentes da população alvo.

Como selecionar os casos?

- ▶ **Idealmente:** amostragem aleatória do total de doentes da população alvo.
 - ▶ Doentes sem diagnóstico (doença sem sintomas ou indivíduo sem acesso a serviço de saúde)

Como selecionar os casos?

- ▶ **Idealmente:** amostragem aleatória do total de doentes da população alvo.
 - ▶ Doentes sem diagnóstico (doença sem sintomas ou indivíduo sem acesso a serviço de saúde)
 - ▶ Moradores de uma cidade sendo diagnosticado em outra cidade

Como selecionar os casos?

- ▶ **Idealmente:** amostragem aleatória do total de doentes da população alvo.
 - ▶ Doentes sem diagnóstico (doença sem sintomas ou indivíduo sem acesso a serviço de saúde)
 - ▶ Moradores de uma cidade sendo diagnosticado em outra cidade
 - ▶ Sigilo por parte dos pacientes

Como selecionar os casos?

- ▶ **Idealmente:** amostragem aleatória do total de doentes da população alvo.
 - ▶ Doentes sem diagnóstico (doença sem sintomas ou indivíduo sem acesso a serviço de saúde)
 - ▶ Moradores de uma cidade sendo diagnosticado em outra cidade
 - ▶ Sigilo por parte dos pacientes
- ▶ **Na prática:** amostragem por conveniência
 - ▶ Dificuldade em definir a população alvo, e consequentemente, a seleção dos controles.

Como selecionar os controles?

- ▶ Utilizar alguma estratégia que produza “controles” comparáveis aos casos.
 - ▶ Pacientes internados no mesmo hospital, mas com outras doenças.
 - ▶ Vizinhos, amigos ou parentes dos casos.
 - ▶ Etc.
- ▶ Procurar equilibrar o que é ideal (amostragem aleatória) com o que é factível (dificuldades práticas)

! Cuidado!

- ▶ Grupos de casos e controles não comparáveis distorão nos resultados!

Vantagens

- ▶ Permitem identificar fatores de risco de doenças raras
 - ▶ Garantem números suficientes de indivíduos com e sem o desfecho
 - ▶ Coortes e estudos transversais necessitariam de grandes tamanhos amostrais
 - ▶ E, se a doença for de desenvolvimento lento, coortes precisariam de acompanhamentos muito longos.
- ▶ Mais simples, baratos e rápidos que os estudos de coortes
 - ▶ Amostras menores
 - ▶ Não requerem acompanhamento dos participantes menor custo, tempo e complexidade.

Desvantagens

- ▶ Sujeitos à causalidade reversa, pois os participantes são medidos uma única vez.
 - ▶ **Causalidae reversa:** Quando a variável que pensamos que é a causa, na verdade é consequência.
- ▶ Viés de memória o histórico de exposição geralmente obtido através de questionários **recordatórios**.
 - ▶ Pode ser diferencial entre casos e controles: indivíduos com a doença tendem a ser esforçar mais para lembrar do histórico de exposição que os indivíduos sem a doença distorce a comparação entre os grupos.

Desvantagens

- ▶ Viés de seleção relacionado ao processo de seleção dos participantes do estudo
 - ▶ Seleção de casos: frequentemente utiliza-se amostragem por conveniência
 - ▶ Seleção de controles: diferentes estratégias possuem diferentes vantagens e desvantagens

Exemplo

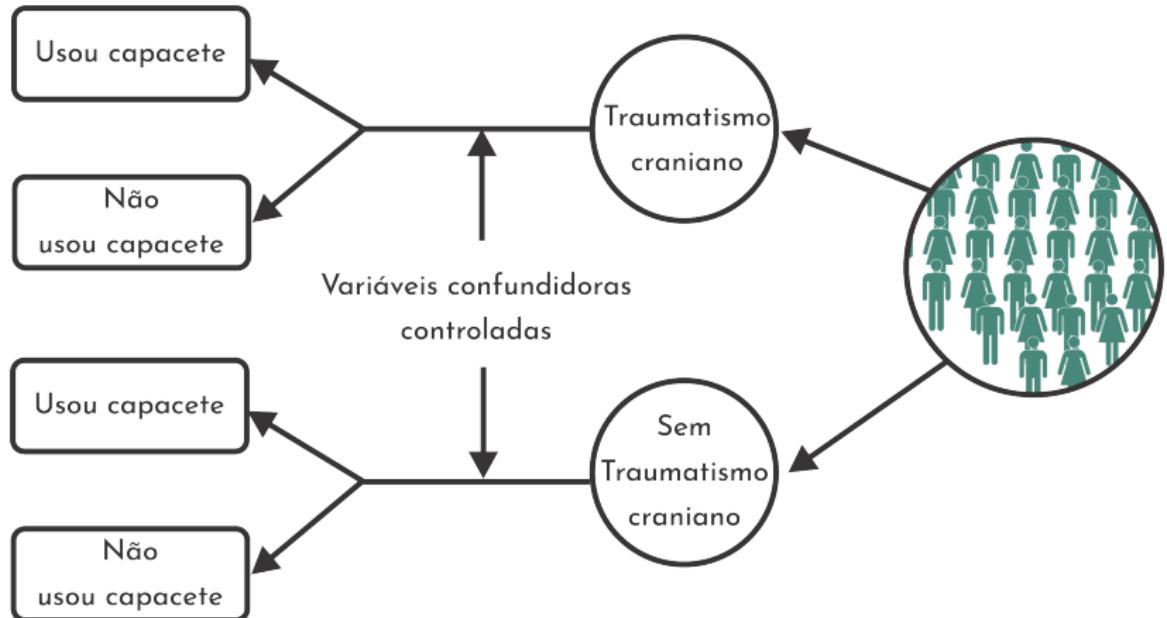
Traumatismos cranianos são relativamente comuns entre esquiadores e praticantes de snowboard nos alpes. Parece plausível que os capacetes impediriam essas lesões, mas os críticos apontam que os capacetes podem também aumentar as lesões, pois reduzem o campo de visão, prejudicam a audição e dão aos atletas uma falsa sensação de segurança.

Exemplo

Traumatismos cranianos são relativamente comuns entre esquiadores e praticantes de snowboard nos alpes. Parece plausível que os capacetes impediriam essas lesões, mas os críticos apontam que os capacetes podem também aumentar as lesões, pois reduzem o campo de visão, prejudicam a audição e dão aos atletas uma falsa sensação de segurança.

Para obter evidências mais definitivas sobre os reais efeitos dos capacetes, pesquisadores na Noruega conduziram um estudo de caso-controle. Casos e controles foram escolhidos entre os visitantes de oito grandes estações de esqui durante o inverno de 2002.

Exemplo



Exemplo

- ▶ **Casos:** 578 pessoas com traumatismos cranianos registradas
- ▶ **Controles:** uma amostra das pessoas que estavam esperando na fila para o principal teleférico em cada uma das oito estações
- ▶ **Variáveis confundidoras:** idade, sexo, nacionalidade, tipo de equipamento, ter participado previamente de um curso de esqui, equipamento próprio ou alugado e habilidade com os esquis.
 - ▶ Analisadas tanto nos casos quanto nos controles

Exemplo

Após considerar os confundidores, o uso de capacete foi associado a uma redução de 60% no risco de traumatismo craniano.

@Sulheim44

Estudos Transversais

Estudo Transversal

É uma forma de pesquisa que se caracteriza pela observação direta de determinada quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade, após um corte no tempo.

Estudo Transversal

É uma forma de pesquisa que se caracteriza pela observação direta de determinada quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade, após um corte no tempo.

Tanto a exposição como o desfecho são observados simultaneamente para cada indivíduo.

Estudo Transversal

É uma forma de pesquisa que se caracteriza pela observação direta de determinada quantidade planejada de indivíduos em uma única oportunidade, após um corte no tempo.

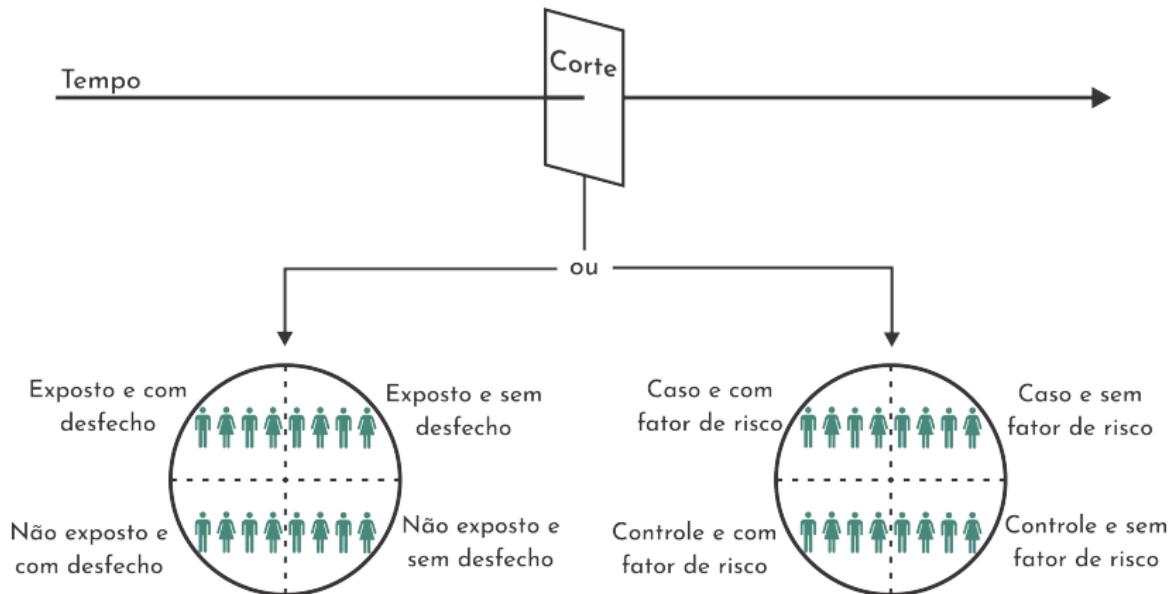
Tanto a exposição como o desfecho são observados simultaneamente para cada indivíduo.

Característica principal: Os participantes são **avaliados apenas uma vez**.

Estudo Transversal

Funciona como uma fotografia do que acontece naquele instante...

Estudo Transversal



Estudo Transversal

- Útil para medir a ocorrência de doenças na população.

Estudo Transversal

- ▶ Útil para medir a ocorrência de doenças na população.
- ▶ Fazem um “diagnóstico” da situação de saúde da população num determinado momento.

Estudo Transversal

- ▶ Útil para medir a ocorrência de doenças na população.
- ▶ Fazem um “diagnóstico” da situação de saúde da população num determinado momento.
- ▶ Particularmente útil para identificar os problemas de saúde mais comuns.

Estudo Transversal

- ▶ Os estudos transversais **dependem** de quando o estudo é realizado.

Estudo Transversal

- ▶ Os estudos transversais **dependem** de quando o estudo é realizado.
 - ▶ As coisas mudam ao longo do tempo: entrada e saída de indivíduos da população alvo.

Estudo Transversal

- ▶ Os estudos transversais **dependem** de quando o estudo é realizado.
 - ▶ As coisas mudam ao longo do tempo: entrada e saída de indivíduos da população alvo.
- ▶ Estudos transversais **sempre** devem fazer menção à **época** em que foram realizados.

Estudo Transversal

Análise de dados

	D	D	Total
E	+ a	- b	$a + b$
+ E	c	d	$c + d$
- Total	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Razão de prevalência

$$\begin{aligned}\text{Razão de prevalência (RP)} &= \frac{\text{Expostos com desfecho}}{\text{Total de expostos}} \\ &\quad - \frac{\text{Não Expostos com desfecho}}{\text{Total de Não expostos}} \\ &= \frac{a}{\frac{a+b}{c}} \\ &\quad - \frac{c}{d}\end{aligned}$$

Razão de prevalência

Interpretação: O significado da razão de prevalência é análogo aos anteriores.

- ▶ Se $RP > 1$ - fator de risco
- ▶ Se $RP < 1$ - fator de proteção
- ▶ Se $RP = 1$ - sem associação

Exemplo

- Estudar a associação entre mulheres que fumam e cólica infantil. Para isso foi observada a seguinte tabela de contingência

	Com cólica	Sem cólica	Total
Mãe fuma	15	167	182
Mãe não fuma	111	2477	2588
Total	126	2644	2770

$$\text{Razão de prevalência (RP)} = \frac{\frac{15}{15+167}}{\frac{111}{111+2477}} = \frac{0,08}{0,04} = 2 > 1$$

Exemplo

A razão de prevalência de cólica infantil entre mulheres que fumam é de **2 vezes** mais que as mulheres que não fumam.

Exemplo

A razão de prevalência de cólica infantil entre mulheres que fumam é de **2 vezes** mais que as mulheres que não fumam.

O hábito de fumar parece ser **fator de risco** para cólica infantil naquele dado momento na população.

Vantagens

- ▶ Mais rápido, simples e barato do que estudos que envolvem medir as mesmas pessoas em dois ou mais momentos distintos (coortes).
- ▶ Amostras representativas: diagnóstico da situação de saúde da população.
- ▶ Permitem quantificar a ocorrência de doenças e identificar fatores associados.
 - ▶ Ocorrência da doença: % de pessoas com a doença
 - ▶ Fator associado: característica relacionada à maior ou menor ocorrência da doença
 - ▶ Pode ser do ambiente, do domicílio, do indivíduo, etc.
- ▶ Doenças comuns e de longa duração: gera hipóteses
- ▶ Estudos de coortes e Ensaios Clínicos Randomizados: testam hipóteses

Desvantagens

- ▶ Vulnerável a viéses
 - ▶ **Viés de prevalência:** são excluídos os casos curados e falecidos.
 - ▶ **Viés de memória:** diferença entre o que realmente ocorreu e o que o entrevistado lembra.
- ▶ Doenças de curta duração podem não ser representativas
- ▶ Sujeito a **causalidade reversa**.

Causalidade reversa

- ▶ Como só medimos os participantes uma única vez, é difícil estabelecer relações temporais.
- ▶ **Exemplo:** Suponha que atividade física seja um fator associado à ocorrência de obesidade. Isso aconteceu pois...
 - a) Indivíduos sedentários têm mais chances de se tornarem obesos? (atividade física → obesidade)
 - b) Indivíduos obesos tem mais chances de deixarem de se exercitar? (obesidade → atividade física)
- ▶ Em estudos transversais, muitas vezes não conseguimos distinguir o que vem antes e o que vem depois. Apenas conseguimos estabelecer se duas características **se relacionam** ou não.

Estudos Ecológicos

Características principais

Os tipos de estudos que vimos até agora (Coorte, Caso-controle e Transversais) têm como unidade de análise o **indivíduo**.

Características principais

Os tipos de estudos que vimos até agora (Coorte, Caso-controle e Transversais) têm como unidade de análise o **indivíduo**.

Em **estudos ecológicos**, a unidade de análise é um **grupo de indivíduos** agregados, em geral, em função de fatores geográficos ou temporais.

Características principais

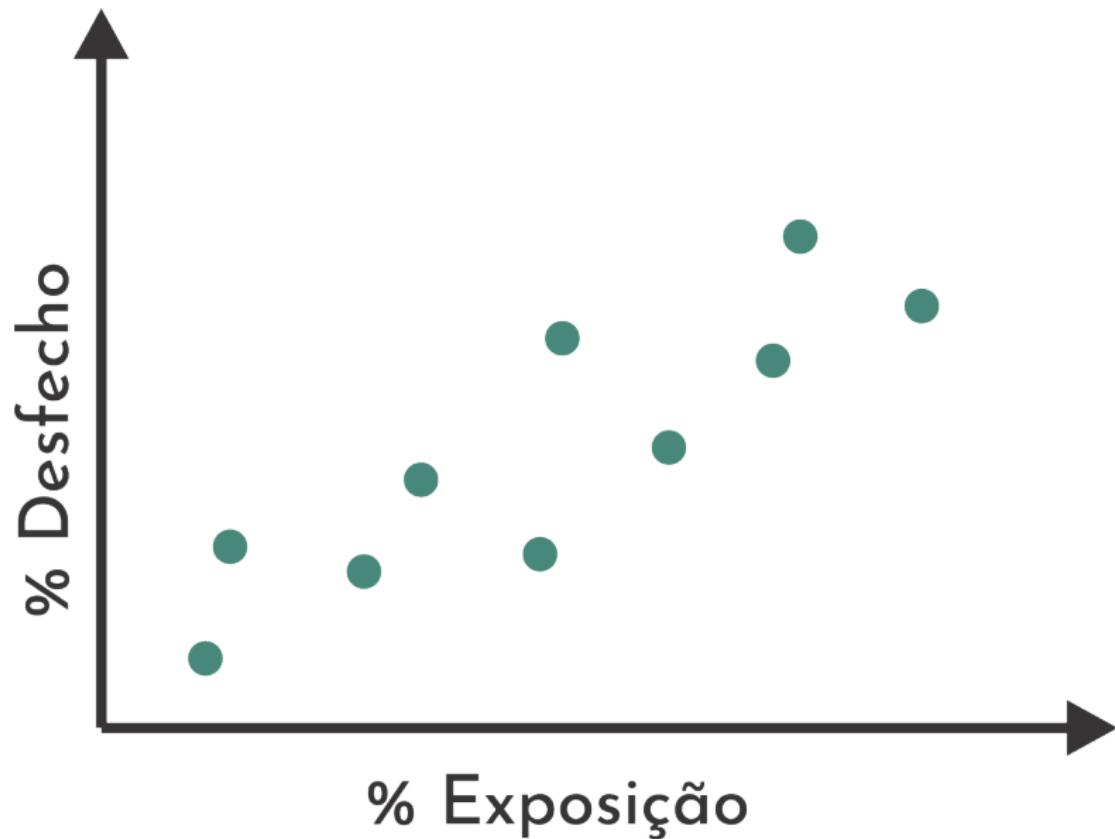
O interesse, nesse caso, está na comparação de uma **medida agregada** (proporção, taxa, média, mediana, etc.) da exposição com uma medida agregada do desfecho.

Características principais

O interesse, nesse caso, está na comparação de uma **medida agregada** (proporção, taxa, média, mediana, etc.) da exposição com uma medida agregada do desfecho.

- ▶ Compara-se grupos com maior ou menor **nível** de exposição com relação à uma medida agregada do desfecho.

Características principais



Características principais



Características principais

Dados ecológicos ou agregados:

- ▶ Informação sobre exposição e desfecho em grupos populacionais
 - ▶ Escolas, cidades, países, etc.
- ▶ Quase sempre obtidos rotineiramente através de inquéritos ou sistemas de vigilância.
- ▶ Unidades de análise:
 - ▶ Diferentes grupos (cidades, estados, etc.)
 - ▶ Mesmo grupo em diferentes tempos (cidade de Ouro Preto em 2021, 2022, 2023, 2024)

Epidemiology

INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES

D. J. P. BARKER

C. OSMOND

*MRC Environmental Epidemiology Unit, University of
Southampton, Southampton General Hospital,
Southampton SO9 4XY*

Summary Although the rise in ischaemic heart disease in England and Wales has been associated with increasing prosperity, mortality rates are highest in the least affluent areas. On division of the country into two hundred and twelve local authority areas a strong geographical relation was found between ischaemic heart disease mortality rates in 1968–78 and infant mortality in

Características principais

- ▶ O que os resultados sugerem?
 - ▶ Locais com maior mortalidade infantil tendem a apresentar maiores taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no futuro.
- ▶ É sabido que taxa de mortalidade infantil é indicador da situação de saúde no início da vida.
 - ▶ Alta taxa de mortalidade: mais crianças desnutridas

Características principais

Hipótese

Características principais

Hipótese

Desnutrição na gestação e infância aumenta mortalidade por doenças cardiovasculares na fase adulta?

Características principais

Hipótese

Desnutrição na gestação e infância aumenta mortalidade por doenças cardiovasculares na fase adulta?

Deve ser confirmada em estudos futuros!

Características principais

Por que fazer estudos ecológicos?

- ▶ Dados disponíveis: rapidez e baixo custo
- ▶ Geram hipóteses a serem comprovadas em outros delineamentos
- ▶ Estudar os efeitos de exposições com nenhuma ou pouca variabilidade intra-grupo, ou difíceis de mensurar a nível individual.
- ▶ Quando o objetivo é fazer inferências ecológicas.

Características principais

Níveis de medida

- ▶ Medidas agregadas: médias ou proporções obtidas a partir de dados individuais
 - ▶ **Exemplo:** Média de idade, % de hipertensão
- ▶ Medidas coletivas: características que não variam entre indivíduos do mesmo grupo
 - ▶ **Exemplo:** Imposto sobre tabaco, características do sistema de saúde

Características principais

- ▶ Estudos ecológicos viabilizam estudar variáveis que, apesar de serem individuais, são muito difíceis de serem estudadas a nível individual.
 - ▶ **nível de poluição do ar:** é mais fácil medir o **nível médio** de poluição do ar de determinada cidade do que o quanto cada indivíduo respira ao longo do dia.
 - ▶ **variáveis com pouca variabilidade intra-grupos, mas com muita variabilidade entre grupos:** exposição à radiação em Chernobyl.

Tipos de estudos ecológicos

É possível classificar os estudos ecológicos da seguinte forma:

- ▶ Comparação entre múltiplos grupos em um único momento
- ▶ Estudos de série temporal
- ▶ Delineamentos mistos

Tipos de estudos ecológicos

Comparação entre múltiplos grupos em um único momento

- ▶ Comparar a ocorrência do desfecho entre diferentes grupos ao mesmo tempo.

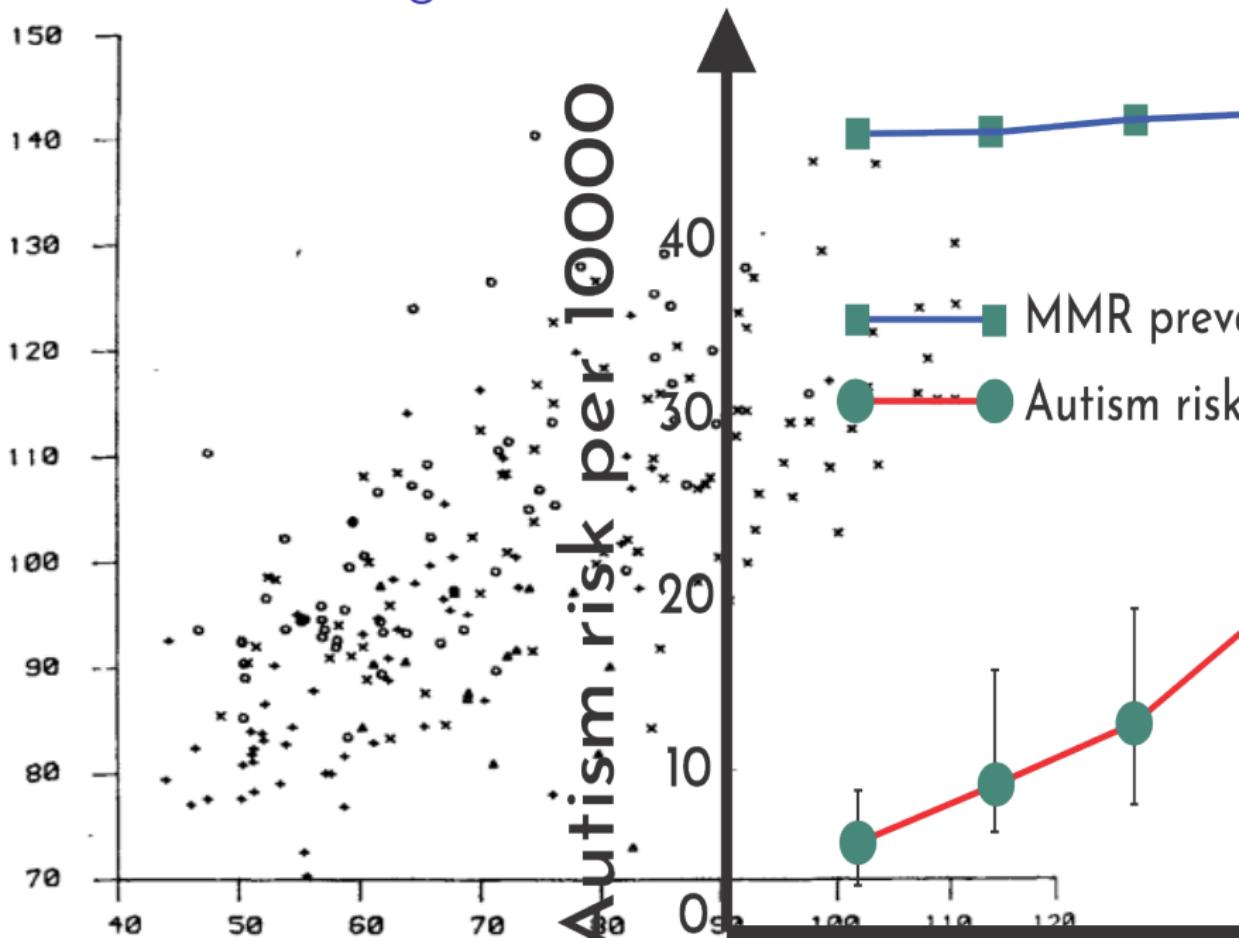
Estudos de série temporal

- ▶ Avaliar a evolução da ocorrência do desfecho em um mesmo local ao longo do tempo.

Delineamentos mistos

- ▶ Combinam as duas estratégias acima.

Tipos de estudios ecológicos



Tipos de estudos ecológicos

Exemplo: Efeito de políticas de redução do tabagismo no Brasil

- ▶ Algumas cidades implementaram essas políticas (grupo exposto) em 2020, enquanto outras não implementaram (grupo não-exposto)

Tipos de estudos ecológicos

Exemplo: Efeito de políticas de redução do tabagismo no Brasil

- ▶ Algumas cidades implementaram essas políticas (grupo exposto) em 2020, enquanto outras não implementaram (grupo não-exposto)
 - ▶ **Múltiplos grupos:** comparação das taxas de tabagismo entre cidades do grupo exposto e cidades do grupo não-exposto após a implementação das políticas

Tipos de estudos ecológicos

Exemplo: Efeito de políticas de redução do tabagismo no Brasil

- ▶ Algumas cidades implementaram essas políticas (grupo exposto) em 2020, enquanto outras não implementaram (grupo não-exposto)
 - ▶ **Múltiplos grupos:** comparação das taxas de tabagismo entre cidades do grupo exposto e cidades do grupo não-exposto após a implementação das políticas
 - ▶ **Série temporal:** comparação das taxas de tabagismo ao longo do tempo em cidades do grupo exposto.

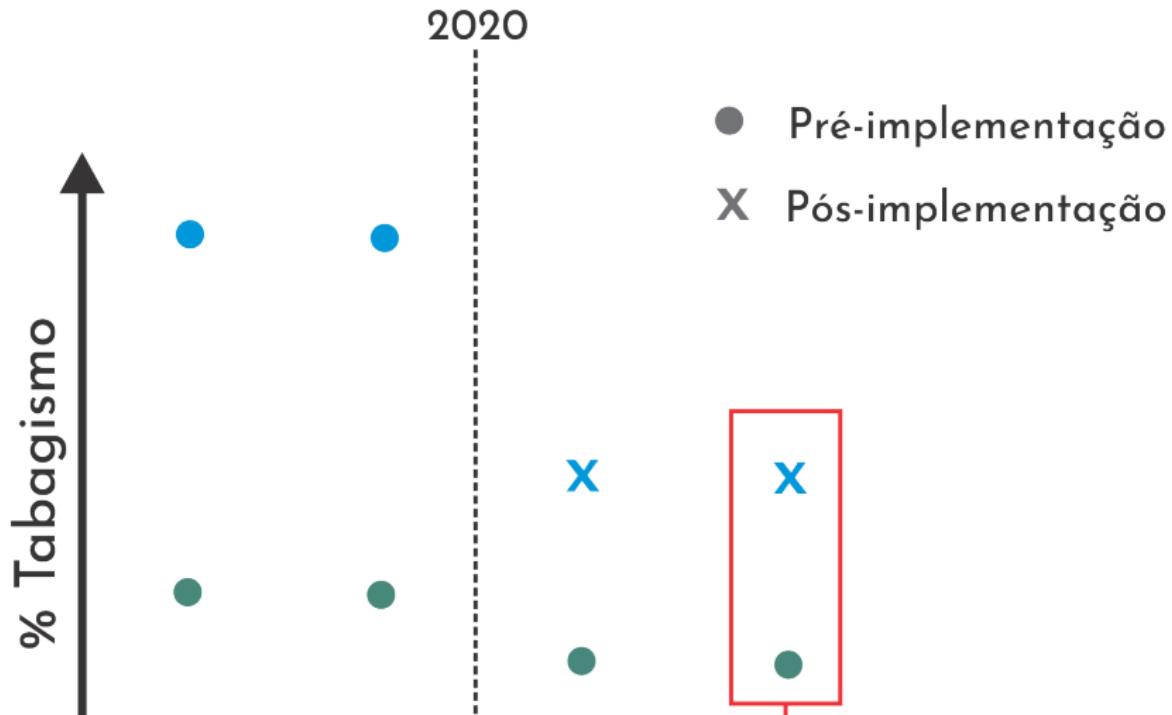
Tipos de estudos ecológicos

Exemplo: Efeito de políticas de redução do tabagismo no Brasil

- ▶ Algumas cidades implementaram essas políticas (grupo exposto) em 2020, enquanto outras não implementaram (grupo não-exposto)
 - ▶ **Múltiplos grupos:** comparação das taxas de tabagismo entre cidades do grupo exposto e cidades do grupo não-exposto após a implementação das políticas
 - ▶ **Série temporal:** comparação das taxas de tabagismo ao longo do tempo em cidades do grupo exposto.
 - ▶ **Misto:** comparação das taxas de tabagismo ao longo do tempo em cidades de ambos os grupos.

Tipos de estudos ecológicos

Múltiplos grupos: comparação das taxas de tabagismo entre cidades do grupo exposto e cidades do grupo não-exposto após a implementação das políticas



Tipos de estudos ecológicos

Limitações do delineamento de múltiplos grupos

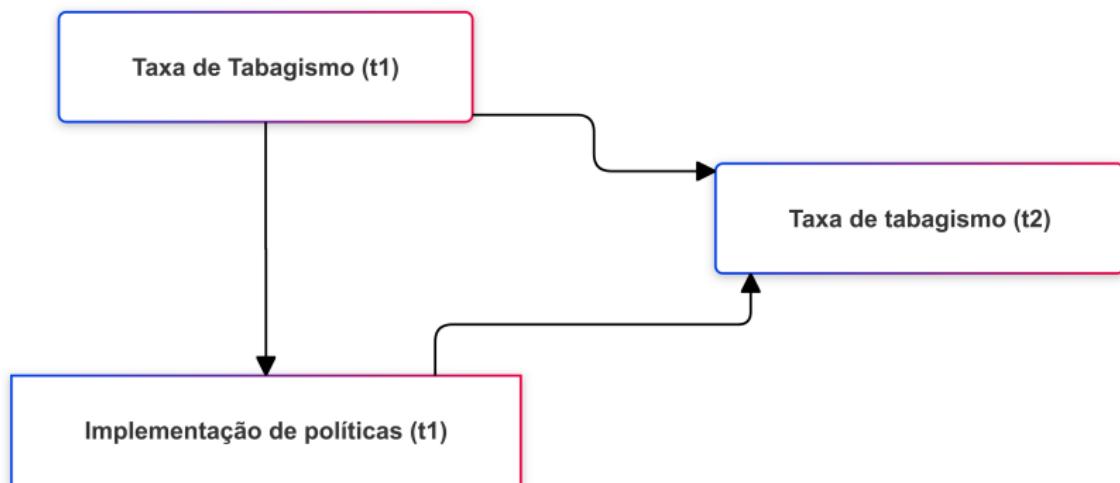
- ▶ Cidades com políticas maiores taxas de tabagismo.
 - ▶ Implementar políticas contra tabagismo aumenta as taxas de tabagismo?

Tipos de estudos ecológicos

- ▶ Por que avaliar em apenas um ponto no tempo aponta para este resultado?

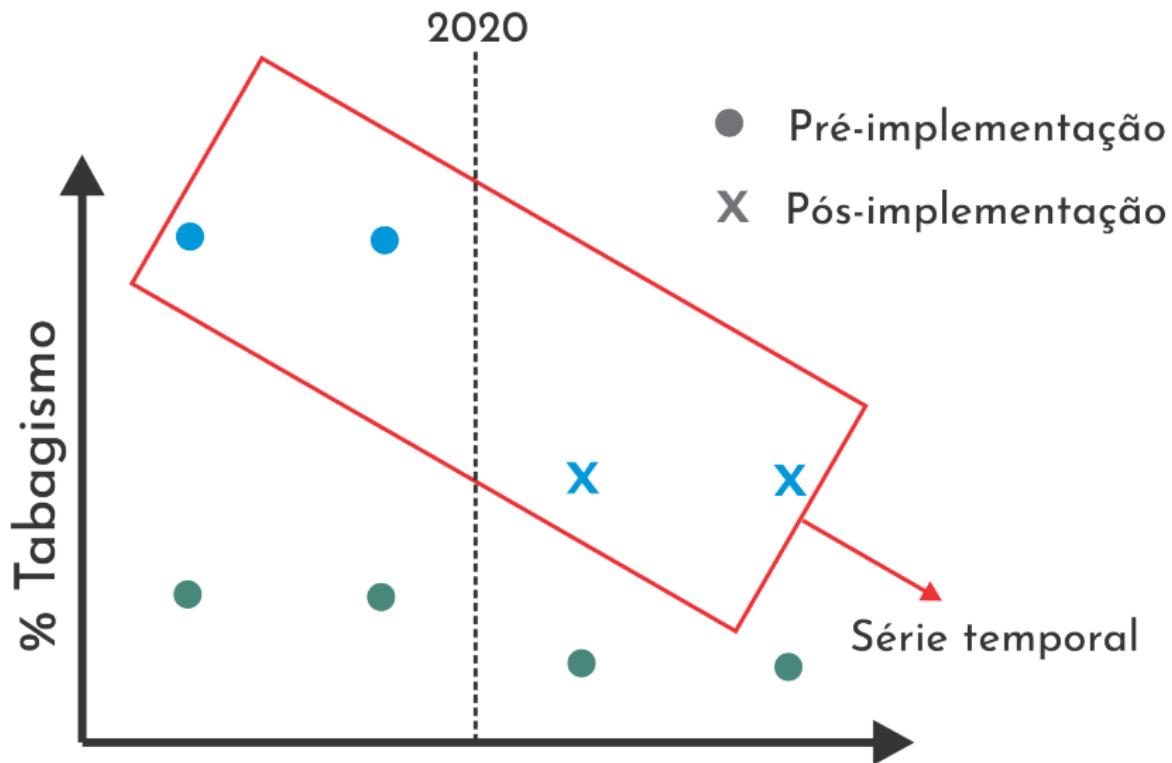
Tipos de estudos ecológicos

- ▶ Por que avaliar em apenas um ponto no tempo aponta para este resultado?



Tipos de estudos ecológicos

Série temporal: comparação das taxas de tabagismo ao longo do tempo em cidades do grupo exposto.



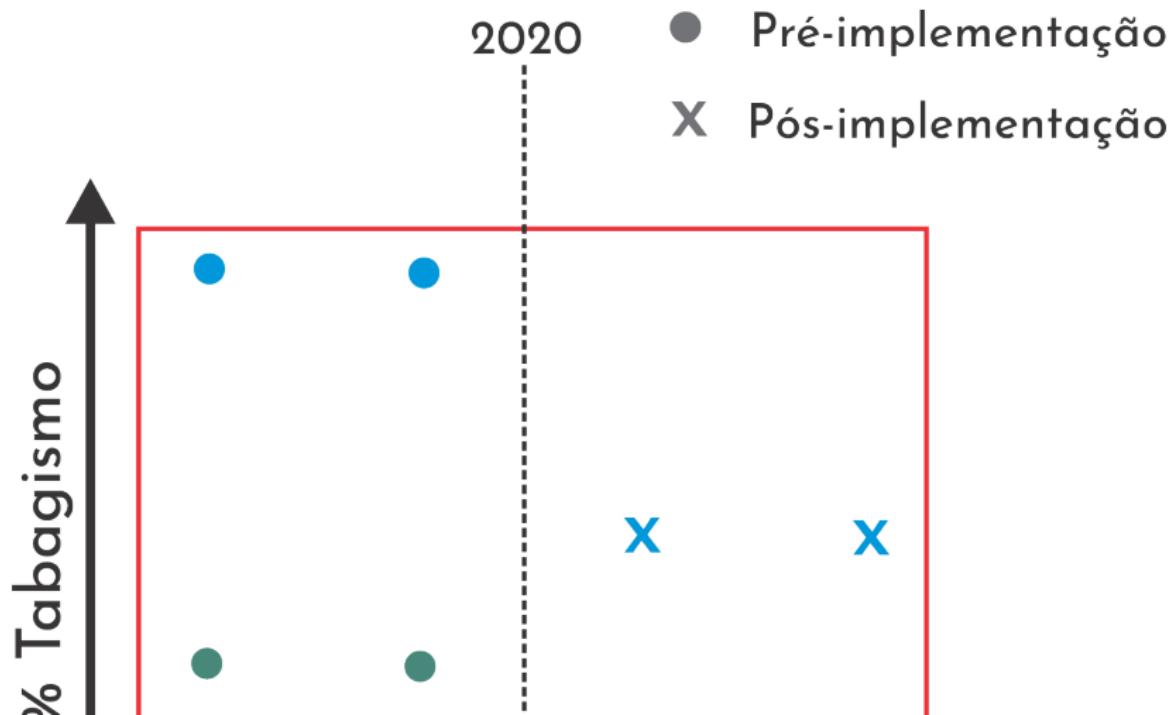
Tipos de estudos ecológicos

Limitações do delineamento de série temporal

- ▶ Cidades com políticas grande redução nas taxas de tabagismo.
 - ▶ Implementar essas políticas parece ser muito efetivo!
- ▶ Será que não teria acontecido uma redução das taxas de tabagismo mesmo que nenhuma política tivesse sido implementada?
 - ▶ Se sim, podemos estar superestimando (ou subestimando) o efeito da política

Tipos de estudos ecológicos

- ▶ Para termos uma ideia disso, é necessário avaliar as mudanças ao longo do tempo em cidades do grupo controle
delineamento misto



Tipos de estudos ecológicos

Delineamento misto: comparação das taxas de tabagismo ao longo do tempo em cidades de ambos os grupos.

- ▶ Permite comparar a mudança pré-implementação *versus* pós-implementação no grupo exposto com a mudança no mesmo período no grupo não-exposto.
 - ▶ Com isso, é possível **remover** a parte da mudança observada no grupo exposto que não se deve à política em questão.

Tipos de estudos ecológicos

- ▶ **Limitação:** Os grupos expostos e não-expostos devem ser comparáveis
- ▶ Base do método diferença-em-diferenças, muito usado em Ciências Sociais e em Economia para avaliar mudanças coletivas que envolvem toda a população.
 - ▶ **Exemplo:** Mudanças de legislação, implementação de uma nova política, etc.

Tipos de estudos ecológicos

Falácia Ecológica

- ▶ Pode não ser verdadeira a redução/aumento ao âmbito individual de padrões observados no nível agregado
- ▶ O viés pode ocorrer porque uma associação observada entre variáveis relativas a agregados populacionais, não expressa necessariamente a associação existente no nível do indivíduo
- ▶ Por exemplo, estudos ecológicos podem mostrar que países com maiores taxas de consumo de café têm menor incidência de doenças cardíacas, mas isso não significa que pessoas que bebem mais café tenham um risco menor de doenças cardíacas.

Vantagens e desvantagens

Vantagens

- ▶ Permitem o estudo de grandes populações (comparações internacionais das taxas de incidência de doenças)
- ▶ Investigação de cluster de doenças
- ▶ Baixo custo e rápido
- ▶ Podem gerar hipóteses acerca de relações em nível individual
 - ▶ Exemplo do estudo sobre mortalidade infantil e doenças cardiovasculares.

Vantagens e desvantagens

Alguns problemas metodológicos

- ▶ Limitação na inferência causal (**Falácia Ecológica**)
- ▶ Qualidade das informações
- ▶ Sujeito à causalidade reversa
- ▶ Problemas no controle de confundimento.

Estudos Experimentais

Estudos Experimentais

Estudos em que o pesquisador manipula o fator de exposição, ou seja, provoca uma modificação intencional em algum aspecto do estado de saúde dos indivíduos, através da introdução de um esquema profilático ou terapêutico.

Ensaio Clínico Aleatorizado

Características principais

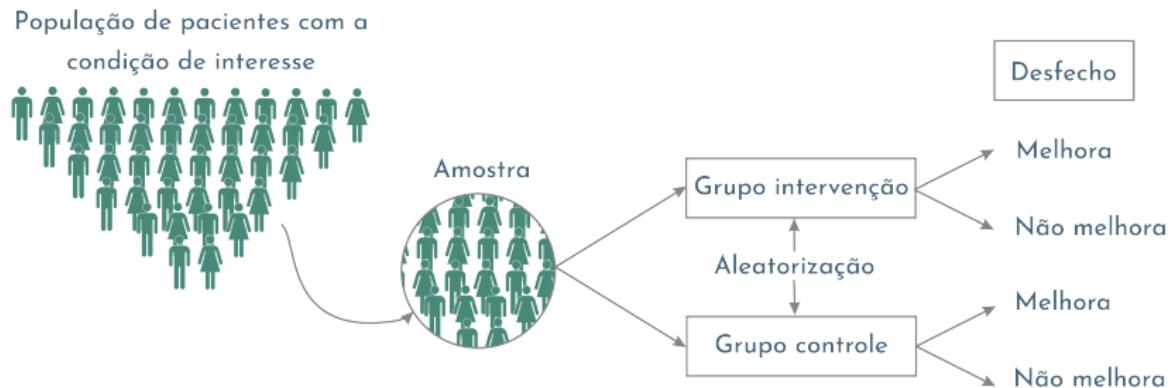
- ▶ Os ensaios clínicos são indicados para avaliar a segurança e eficácia de:
 - ▶ um novo produto;
 - ▶ uma nova formulação de um mesmo produto ou associação de produtos já em uso e,
 - ▶ uma nova indicação clínica de um produto já aprovado
- ▶ Os ensaios podem avaliar o efeito terapêutico (drogas) ou profilático (vacinas)

Características principais

Característica principal: Os participantes são escolhidos aleatoriamente para um grupo intervenção e um grupo controle

Características principais

Característica principal: Os participantes são escolhidos aleatoriamente para um grupo intervenção e um grupo controle



Características principais

Característica principal: Os participantes são escolhidos aleatoriamente para um grupo intervenção e um grupo controle

- ▶ **Grupo intervenção:** indivíduos que **recebem** o tratamento/intervenção
 - ▶ Por exemplo, medicamento ativo

Características principais

Característica principal: Os participantes são escolhidos aleatoriamente para um grupo intervenção e um grupo controle

- ▶ **Grupo intervenção:** indivíduos que **recebem** o tratamento/intervenção
 - ▶ Por exemplo, medicamento ativo
- ▶ **Grupo controle:** indivíduos que **não recebem** o tratamento/intervenção
 - ▶ Por exemplo, placebo

Características principais

Cada grupo pode ser entendido como uma subamostra da amostra total

Características principais

Cada grupo pode ser entendido como uma subamostra da amostra total

- ▶ Como se a amostra total fosse a população e cada grupo uma amostra

Características principais

Cada grupo pode ser entendido como uma subamostra da amostra total

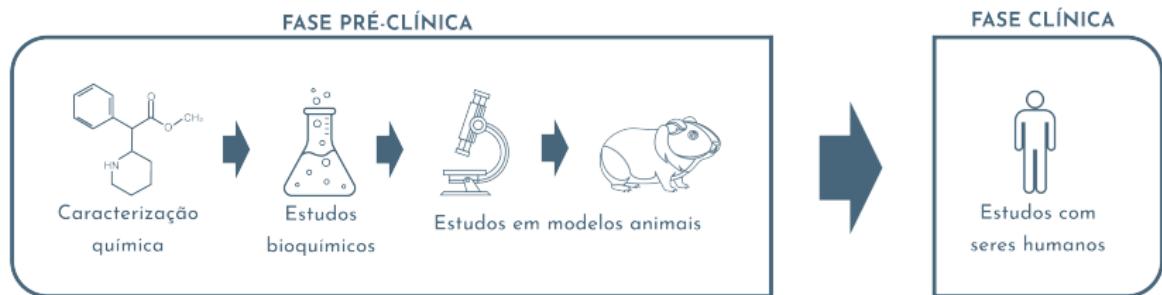
- ▶ Como se a amostra total fosse a população e cada grupo uma amostra
- ▶ Isto significa que cada grupo é similar à amostra total
 - ▶ Os grupos são parecidos entre si!

Características principais

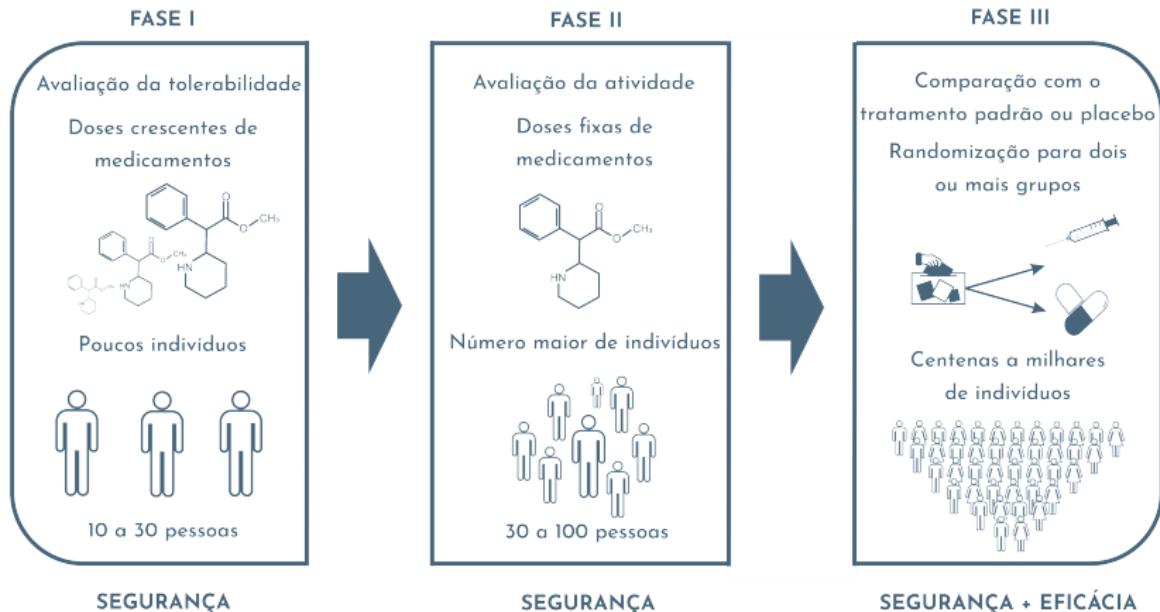
Cada grupo pode ser entendido como uma subamostra da amostra total

- ▶ Como se a amostra total fosse a população e cada grupo uma amostra
- ▶ Isto significa que cada grupo é similar à amostra total
 - ▶ Os grupos são parecidos entre si!
 - ▶ Logo, quaisquer diferenças na ocorrência do desfecho entre grupos só podem ser consequência dos efeitos da intervenção.

Fases da pesquisa



Fases da pesquisa

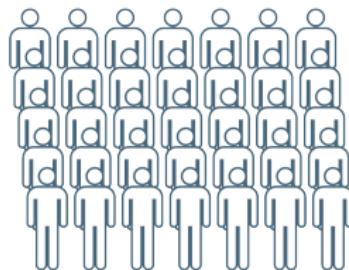


Fases da pesquisa

FASE IV

Fase de vigilância pós comercialização: monitoramento dos efeitos adversos, estudos adicionais em larga escala, a longo prazo de morbidade e mortalidade

Não são ensaios clínicos randomizados!



Mascaramento

- ▶ **Mascaramento (cegamento):** desconhecimento do grupo ao qual o participante pertence

	Sem Mascaramento	Uni-cego	Duplo-cego	Tripla-cego
Pacientes	Sim	Não	Não	Não
Investigador	Sim	Sim	Não	Não
Analista de dados	Sim	Sim	Sim	Não

- ▶ Diferentes formas de mascaramento evitam diferentes viéses
 - ▶ reduzem as diferenças sistemáticas entre os grupos

Mascaramento

- ▶ Por que fazer mascaramento dos pacientes?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos investigadores?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos analistas?

Mascaramento

- ▶ Por que fazer mascaramento dos pacientes?

Alguns pacientes podem não aderir ao tratamento proposto ou buscarem por outros tratamentos os quais acreditam ser mais benéficos caso saibam que estão no grupo placebo.

- ▶ Por que fazer mascaramento dos investigadores?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos analistas?

Mascaramento

- ▶ Por que fazer mascaramento dos pacientes?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos investigadores?

Pesquisadores e equipe podem, de modo consciente ou inconsciente, modificar sua conduta no tratamento e no suporte dado aos participantes a depender do grupo de alocação.

- ▶ Por que fazer mascaramento dos analistas?

Mascaramento

- ▶ Por que fazer mascaramento dos pacientes?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos investigadores?
- ▶ Por que fazer mascaramento dos analistas?

Saber a qual grupo o indivíduo da base de dados pertence pode influenciar os analistas a “torturar os dados” de forma a obter os resultados esperados/desejados.

Mascaramento

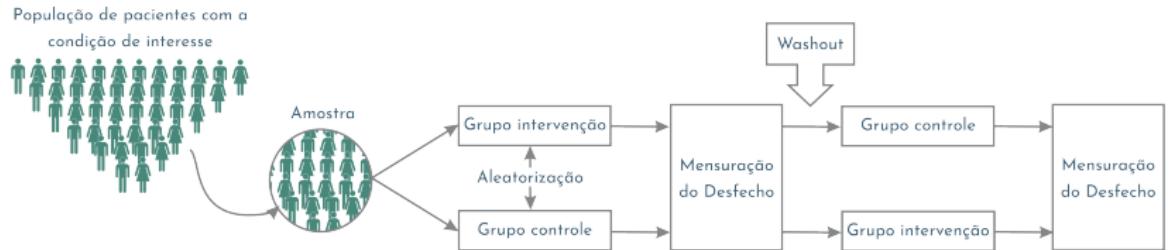
Todos os ensaios clínicos devem ser mascarados?

- ▶ Por mais que o mascaramento seja uma característica importante de um ensaio clínico, sua implementação nem sempre é viável devido, por exemplo, à natureza de algumas intervenções
 - ▶ Por exemplo, procedimentos cirúrgicos, tratamentos fisioterapêuticos e psicológicos.
- ▶ Sempre que for factível manter o mascaramento, ele deve ser utilizado.
 - ▶ Quanto mais mascaramento, mais robustas serão as conclusões do estudo.
 - ▶ Mascaramento dos analistas de dados é sempre possível!

Tipos de ensaios clínicos

- ▶ Delineamento mais simples: dois grupos (intervenção e controle)
- ▶ Podemos estender esse delineamento incluindo mais grupos
 - ▶ ECR avaliando o efeito de um novo medicamento em três grupos de participantes: placebo, dose baixa e dose intermediária
- ▶ Delineamentos mais complexos: ensaios cruzados ou *crossover* e ensaios fatoriais

Ensaios crossover



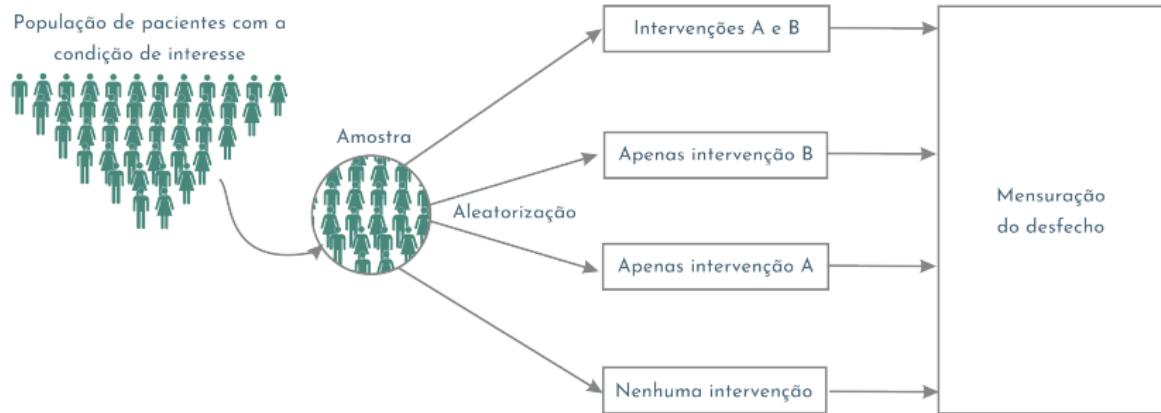
- **Washout:** período para cessação do efeito residual da intervenção, caso necessário.

Ensaios crossover

- ▶ Cada participante é seu próprio controle: comparabilidade garantida
- ▶ Os resultados são mais estáveis
- ▶ Efeito da intervenção deve durar pouco e desaparecer com o tempo (washout)
 - ▶ caso contrário: ordem da alocação fará diferença
- ▶ A intervenção não pode prevenir a ocorrência do desfecho
 - ▶ caso contrário: ordem da alocação fará diferença
- ▶ O desfecho deve ser de curta duração e recorrente

Ensaios fatoriais

- Utilizado quando se quer avaliar mais de uma intervenção



Ensaios fatoriais

- ▶ Permitem responder mais de uma pergunta no mesmo estudo.
 - ▶ Intervenção A × placebo
 - ▶ Intervenção B × placebo
 - ▶ Intervenção A + intervenção B × intervenção A
 - ▶ etc
- ▶ Permite testar uma hipótese menos “madura” junto com outra mais “amadurecida”
- ▶ Permite testar o efeitos de interações entre intervenções.

Ensaios fatoriais

- ▶ Maior complexidade do delineamento
- ▶ Nem sempre faz sentido combinar intervenções
 - ▶ duas intervenções combinadas podem gerar efeitos colaterais imprevistos.

Análise de dados

Os procedimentos analíticos de um ensaio clínico vão depender da natureza do estudo, dos parâmetros estimados, e dos efeitos que foram medidos.

O plano de análise do ensaio clínico deve estar incluído no protocolo. Neste plano se identificam os efeitos principal e secundários que se quer avaliar e a forma de comparação.

Análise de dados

Como regra geral, a análise de dados deve inicialmente verificar a comparabilidade (decorrente da aleatorização) dos grupos incluídos no estudo em relação às características eventualmente associadas ao desfecho.

Podemos definir a **Eficácia (EF)** de uma intervenção da seguinte forma:

$$\frac{\% \text{de falha no grupo controle} - \% \text{de falha no grupo intervenção}}{\% \text{de falha no grupo controle}}$$

Análise de dados

Exemplo: A tabela abaixo mostra o resultado de um ensaio clínico que recrutou 50 pacientes em cada um dos grupos.

Grupo	Falha	Sucesso	Total
Experimental	5	45	50
Placebo	37	13	50
Total	42	58	100

O tratamento experimental não curou 5/50 (10%) dos indivíduos e o tratamento placebo falhou em 37/50 (74%) dos indivíduos.

Análise de dados

Grupo	Falha	Sucesso	Total
Experimental	5	45	50
Placebo	37	13	50
Total	42	58	100

$$EF = \frac{\frac{37}{50} - \frac{5}{50}}{\frac{37}{50}} \times 100 \approx 86,5\%$$

Logo, a eficácia terapêutica do tratamento experimental foi de 86,5%, aproximadamente.

Análise de dados

Este mesmo resultado pode ser obtido utilizando-se a fórmula:

$$EF = 1 - RR$$

Lembre-se:

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{a+b}{c+d}}$$

Análise de dados

Voltando ao exemplo...

Grupo	Falha	Sucesso	Total
Experimental	5	45	50
Placebo	37	13	50
Total	42	58	100

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\frac{5}{50}}{\frac{37}{50}} = \frac{5}{37} \times 100 \approx 13,5\%$$

De forma que,

$$EF = 1 - RR = (1 - 0,135) \times 100 = 86,5\%$$

Vantagens e desvantagens

- ▶ Não são sujeitos a causalidade reversa.
 - ▶ Alocação da intervenção é feita pelos pesquisadores, e após os participantes são acompanhados.
- ▶ São de natureza experimental (randomização e controle preciso da intervenção)
- ▶ Às vezes são muito caros, demorados e complexos
- ▶ Podem não ser generalizáveis devido aos critérios de exclusão
- ▶ Correm o risco de serem eticamente inaceitáveis
- ▶ A desistência ao tratamento pode ser grande.

Outros tipos de estudo

Ensaios de Campo

Ensaios de Campo

São semelhantes ao Ensaio Clínico Aleatorizados, mas a população estudada não são pacientes e sim pessoas livres de doenças e presumivelmente sob risco.

Ensaios de Campo

São semelhantes ao Ensaio Clínico Aleatorizados, mas a população estudada não são pacientes e sim pessoas livres de doenças e presumivelmente sob risco.

Os dados são coletados na população em geral.

Ensaios de Campo

São semelhantes ao Ensaio Clínico Aleatorizados, mas a população estudada não são pacientes e sim pessoas livres de doenças e presumivelmente sob risco.

Os dados são coletados na população em geral.

São mais caros e de maior duração de tempo.

Ensaios Comunitários

Ensaios comunitários

Envolvem a intervenção em nível de comunidades, ao invés de indivíduos.

Ensaios comunitários

Envolvem a intervenção em nível de comunidades, ao invés de indivíduos.

Usados para avaliar a eficácia e efetividade de intervenções que busquem a prevenção primária através da modificação dos fatores de risco numa população.

Ensaios comunitários

Envolvem a intervenção em nível de comunidades, ao invés de indivíduos.

Usados para avaliar a eficácia e efetividade de intervenções que busquem a prevenção primária através da modificação dos fatores de risco numa população.

Ensaio comunitários

São conduzidos dentro de um contexto socioeconômico de uma população naturalmente formada.

Ensaios comunitários

São conduzidos dentro de um contexto socioeconômico de uma população naturalmente formada.

Limitações: Dificuldade de isolar uma comunidade.

Estudos de bioequivalência

Introdução

Geralmente, quando uma indústria farmacêutica descobre um novo princípio ativo ela cria um medicamento inovador, que ainda não existe no mercado.

Introdução

Geralmente, quando uma indústria farmacêutica descobre um novo princípio ativo ela cria um medicamento inovador, que ainda não existe no mercado.

Ela tem direito a produzir e comercializar esse mesmo medicamento por anos antes de a fórmula ser compartilhada com outros laboratórios interessados em produzi-la.

Introdução

Ela tem direito a produzir e comercializar esse mesmo medicamento por anos antes de a fórmula ser compartilhada com outros laboratórios interessados em produzi-la.

A partir do momento em que a patente acaba, outros laboratórios podem criar fórmulas genéricas desse mesmo princípio ativo.

Introdução

A partir do momento em que a patente acaba, outros laboratórios podem criar fórmulas genéricas desse mesmo princípio ativo.

A partir daí iniciam-se os testes para analisar se o medicamento genérico produzido é realmente compatível e possui as mesmas propriedades que o pioneiro lançado anteriormente.

Introdução

Em tese, um medicamento genérico pode substituir o medicamento referência sem interferir no tratamento do paciente.

Introdução

Em tese, um medicamento genérico pode substituir o medicamento referência sem interferir no tratamento do paciente.

Por não ser mais necessária toda a pesquisa obrigatória para a lançamento de um novo fármaco, o genérico possui um custo muito mais baixo, tornando-o muito mais atrativo.

Bioequivalência

Entretanto, para que um genérico seja comercializado, é necessário que ele seja declarado **bioequivalente** ao medicamento referência.

A **bioequivalência** é a comprovação de que um medicamento é o equivalente terapêutico do medicamento referência, tanto em questão de quantidade de fármaco quanto da velocidade que atinge a corrente sanguínea.

Bioequivalência

Estudos de bioequivalência são estudos comparativo entre o medicamento de referência e o genérico correspondente.

Se referem ao processo de comparação entre dois medicamentos que possuem as mesmas moléculas, concentrações e formas farmacêuticas.

No Brasil, são normatizados e fiscalizados pela Anvisa.

Etapas do estudo

Todos os estudos de bioequivalência devem completar três etapas para serem validados pela ANVISA:

- ▶ **Etapa Clínica:** seleção de voluntários para administração dos medicamentos e coleta de amostras (sangue ou urina)

Etapas do estudo

Todos os estudos de bioequivalência devem completar três etapas para serem validados pela ANVISA:

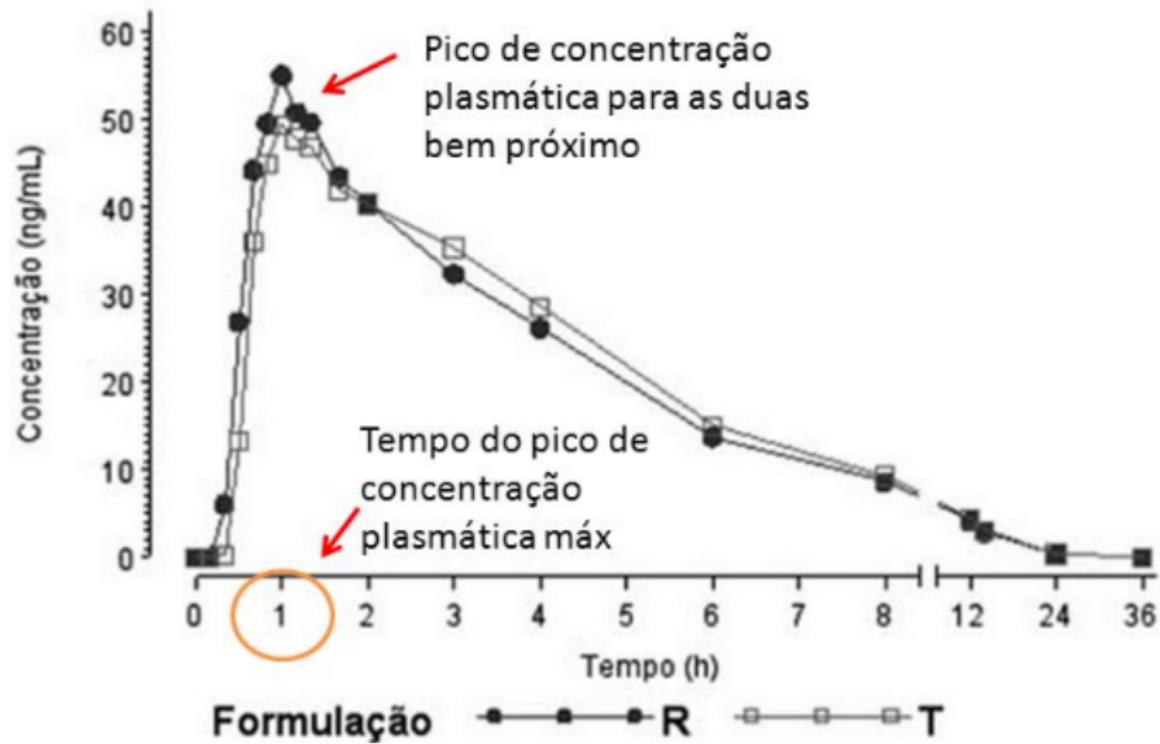
- ▶ **Etapa Clínica:** seleção de voluntários para administração dos medicamentos e coleta de amostras (sangue ou urina)
- ▶ **Etapa Analítica:** análise das amostras coletadas na etapa clínica com a quantificação do fármaco por métodos bioanalíticos validados.

Etapas do estudo

Todos os estudos de bioequivalência devem completar três etapas para serem validados pela ANVISA:

- ▶ **Etapa Estatística:** análise dos dados obtidos na etapa analítica com o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos e análise estatística para determinar a bioequivalência ou bioinequivalência.

Etapas do estudo



Delineamento

Ensaios clínicos do tipo *crossover 2x2* são os mais utilizados em estudos de bioequivalência.

Cada indivíduo recebe as duas formulações do fármaco em períodos diferentes.

A ordem na qual os medicamentos são administrados é denominada de **sequência**.

Delineamento

Por exemplo, para medicamentos Teste (T) e Referência (R) as duas sequências são RT e TR.



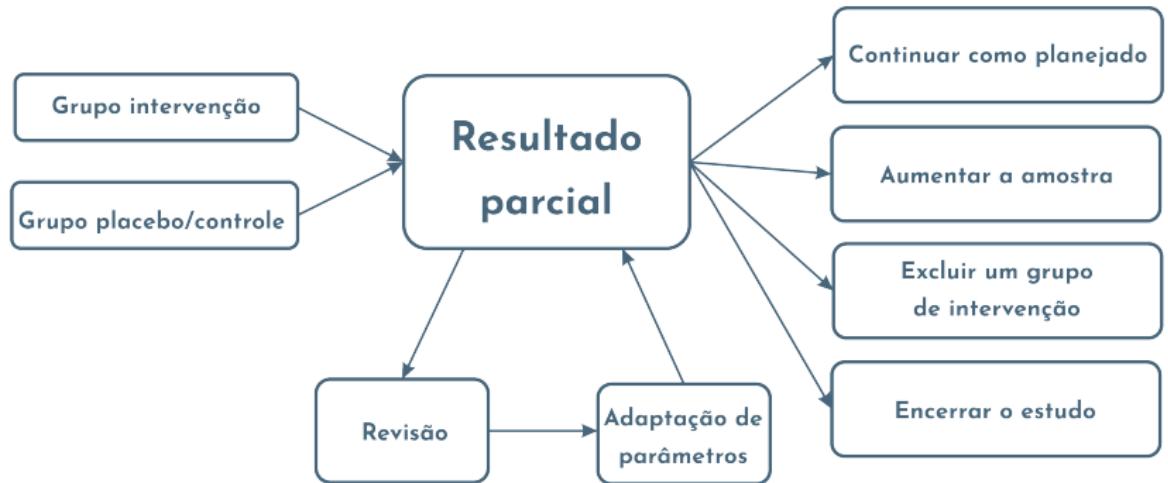
Estudos com delineamentos sequenciais ou
adaptativos

Definição

São ensaios clínicos que permitem modificações planejadas ao longo do estudo para um ou mais aspectos do delineamento.

As modificações só ocorrem se um prévio limite estabelecido foi atendido.

Delineamento



Tipos de ensaios adaptativos

Adaptativo de dosagem: os participantes são alocados para várias doses, e as respostas são avaliadas em análises interinas.

Então, o estudo se adapta para alocar mais pacientes para as doses de maior interesse.

Tipos de ensaios adaptativos

Adaptativo de hipótese: as hipóteses do estudo podem ser adaptadas de acordo com os resultados da análise interina.

Por exemplo, várias hipóteses podem ser testadas simultaneamente ou as hipóteses nula e alternativa podem se alternar.

Tipos de ensaios adaptativos

Adaptativo de grupo sequencial: após a análise interina, existem opções pré-especificadas para adaptações possíveis.

Exemplos incluem re-estimar o tamanho da amostra, alterar os braços de tratamento, mudar desfechos, entre outros.

Meta-análise

Definição

Uma análise estatística de uma grande coleção de análises resultante de estudos individuais com o propósito de integrar os resultados.

@glass1976

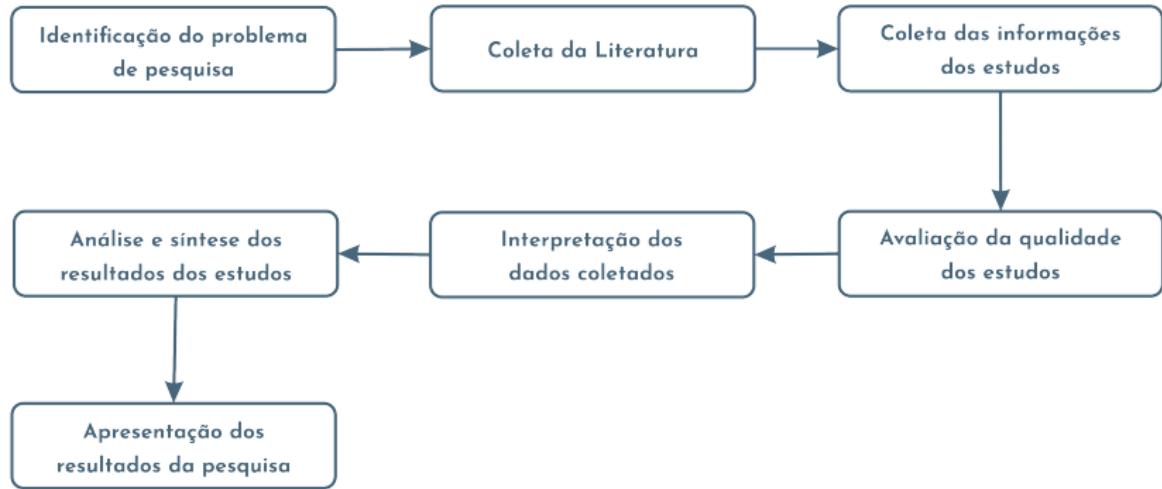
- ▶ Primeiros estudos surgiram nas áreas de Psicologia e Educação na década de 70

Definição

Pode-se definir *meta-análise* como um conjunto de métodos quantitativos para integrar os dados provenientes de uma **revisão sistemática**.

Procuram contrastar e combinar resultados de diferentes estudos, com o objetivo de identificar padrões consistentes e fontes de discordância entre eles.

Fluxograma



Fonte: Adaptação (@santana2021).