

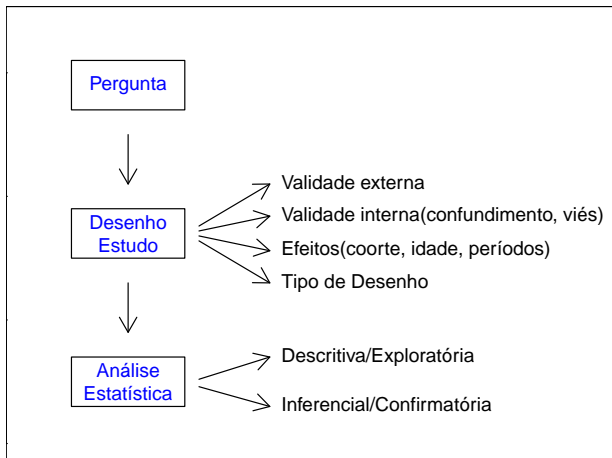
Análise de Dados Longitudinais

Aula 06.08.2018

José Luiz Padilha da Silva - UFPR
www.docs.ufpr.br/~jlpadilha

- 1 Condução de um Estudo Científico
- 2 Efeitos Epidemiológicos
- 3 Validação do Estudo

Estudo Científico



Perguntas Relevantes

- Os grupos são comparáveis?
- As variáveis de confusão foram medidas/controladas?
- É possível alocar tratamento às unidades amostrais de forma aleatória?
- Os erros de medição podem ser medidos e controlados?
- As perdas (dados perdidos) podem viciar os resultados?
- Podemos estender os resultados para outros estudos?
- Existe efeito de calendário (ou de coorte)?

Pontos a serem Considerados

- 1 Tipo de Desenho de Estudo.
- 2 Efeito Transversal vs Longitudinal.
- 3 Efeitos Epidemiológicos (idade, coorte e período).
- 4 Tipos de Viés.
- 5 Validação do Estudo.

Tipos de Estudos Epidemiológicos

- 1 Estudos Descritivos: sem grupos de comparação
 - Ecológicos;
 - Caso ou série de casos;
 - Transversais.
- 2 Estudos Analíticos: com grupos de comparação
 - Observacionais;
 - Coorte (prospectivo ou histórico);
 - Caso-controle (retrospectivo);
 - Estudo de Intervenção: Ensaio Clínico/Cross-over.

Longitudinal vs Transversal

1 Transversal (Causalidade Reversa)

- Ecológicos;
- Transversais.

2 ****Longitudinais****

- ****Coorte (prospectivo ou histórico)****;
- ****Ensaio Clínico****.
- ****Cross-over****.

Resposta e Covariáveis

1 Resposta

- Contínua;
- Categórica (desfecho).

2 Covariáveis

- Interesse: Exposição;
- Confundimento.

Estudo Transversal ou de Prevalência

- Características Básicas
 - Amostra tomada em um tempo pré-determinado;
 - Causalidade reversa (impossível determinar causa e efeito).
 - Não é apropriado para estudar doenças raras e nem de curta duração.
 - Medidas repetidas no mesmo conglomerado podem estar associadas a um estudo transversal.

Causalidade Reversa: Estudos Transversais e Caso-Controle

Quando a exposição muda com o resultado da doença, e quando não se sabe o que veio antes – ‘fator de risco’ ou doença.

- Um estudo transversal mostra que pessoas que não consomem álcool têm maior prevalência de angina;
- A maioria das pessoas que consome produtos dietéticos é obesa, existe forte associação entre obesidade e consumo desses produtos; logo, consumir produtos dietéticos engorda, correto?

Causalidade Reversa: Estudos Transversais e Caso-Controle

- Vários estudos longitudinais mostraram que o sedentarismo prolongado é um fator de risco para obesidade.
- Vários estudos experimentais mostraram que a prática de exercício é recomendada no tratamento da obesidade.
- O que pode acontecer em um estudo transversal?

Estudos de Coorte

- Características Básicas

- Estudos observacionais;
- Grupos de comparação (braços da coorte): usualmente definidos pela presença ou não de uma exposição de interesse;

Interesse em Dados Longitudinais: prospectivos.

Estudos de Coorte

- Vantagens

- Informações detalhadas sobre exposição e fatores de confusão, fornecidas pelos próprios participantes da pesquisa no início do estudo.
- Exposições raras podem ser examinadas através da seleção apropriada da coorte de estudo.
- Permitem a avaliação de múltiplos efeitos de uma exposição.

- Restrições

- Demorados e muito caros.
- A validade dos estudos de coorte pode ser afetada pelas perdas durante o seguimento.

Estudo Clínico Aleatorizado

❶ Características Básicas

- Estudos experimentais, ou seja com a intervenção do investigador.
- Grupos de comparação.

Estudo Clínico Aleatorizado

- Requisito para licenciamento de fármacos, imunobiológicos, dispositivos, métodos invasivos.
- Alocação em grupos experimentais: aleatorização. O processo formal baseado no acaso, com probabilidade conhecida e controlada pelo investigador.
- Controla por fatores de confusão não medidos.

Estudo “Cross-over”

- Características Básicas
 - Estudos experimentais.
 - Os mesmos pacientes recebem ambos os tratamentos.
 - A ordem de alocação deve ser aleatorizada.

Exemplo: Estudo “cross-over”

- Comparar o efeito de dois colírios (A, B) redutores da pressão ocular com relação ao fluxo sanguíneo.
- Cada paciente foi submetido aos dois colírios por um período de dois meses com um descanso de igual tamanho.
- A ordem da aplicação dos colírios foi aleatória.
- Duas medidas de pressão (colírio A e colírio B) foram tomadas ao fim do estudo para cada paciente.

Efeitos Epidemiológicos

- 1 Idade
- 2 Coorte ou de Calendário
- 3 Período

Efeito de Idade

- O aumento da idade acarreta em aumento de frequência (prevalência) de doenças.
- Mudança na taxa de uma condição em função da idade independente da coorte de nascimento ou tempo de calendário.
- Idade é fator de risco para várias patologias.

Efeito de Coorte

- Mudança na taxa de uma condição em função do ano de nascimento independente da idade e do tempo de calendário.
- Exemplo: Tuberculose em três gerações.
 - Avô - morte por tuberculose.
 - Pai - tratado pro tuberculose.
 - Filho - Vacinado contra a tuberculose.

Efeito de Coorte

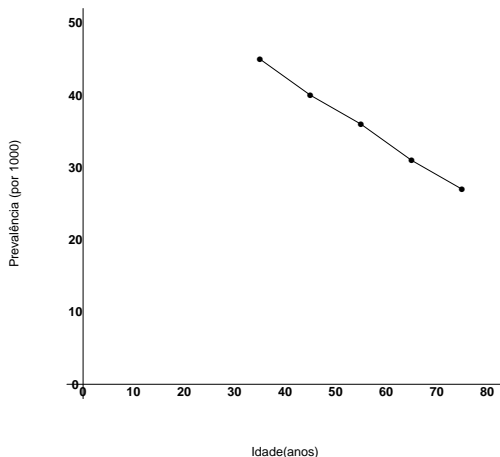


Figura: Estudo Transversal (2005) da Prevalência da Doença Y por idade (Szklo e Javier-Neto, 2007).

Efeito de Coorte

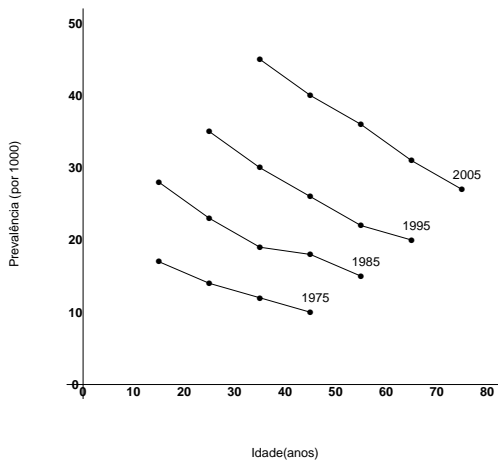


Figura: Estudo Transversal da Prevalência da Doença Y por idade.

Efeito de Coorte

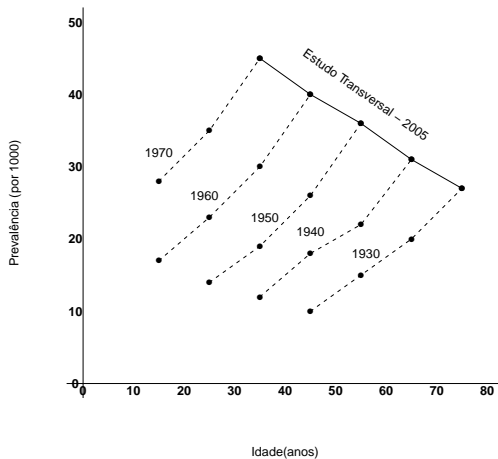


Figura: Estudo Transversal da Prevalência da Doença Y por idade.

Efeito de Período

- Algo que atingiu todas as coortes em um ano específico.
- Exemplo: Taxa de óbito de pacientes HIV positivo após uso combinado de drogas.

Efeito de Período

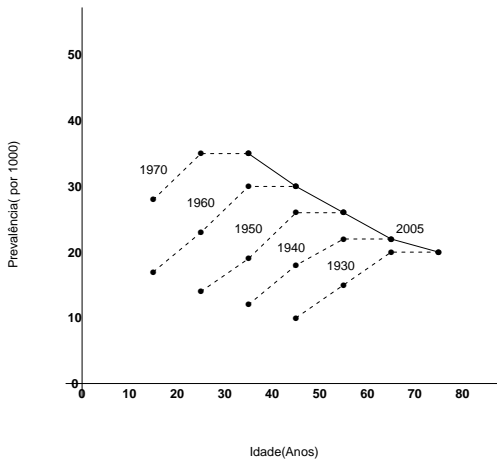


Figura: Prevalência da Doença Y por idade com evento ocorrendo em 1995.

Efeito de Coorte

- Material muito interessante do Prof. Joaquim Valente (FioCruz):
- http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/_uploads/documentos-pessoais/documento-pessoal_12945.pdf

Efeitos de Idade, Coorte e Período

- Efeito de Idade: mudança na taxa (prevalência) de acordo com a idade independente da coorte de nascimento e do ano de calendário;
- Efeito de Coorte: mudança na taxa (prevalência) de acordo com o ano de nascimento independente da idade e do ano de calendário;
- Efeito de Período: mudança na taxa (prevalência) de acordo com o ano de calendário independente da idade e da coorte de nascimento.

Validação do Estudo

Até que ponto os resultados de um estudo são distorcidos em decorrência de erros metodológicos no desenho do estudo e/ou na análise dos dados?

- Validade Interna: sujeito a confundimento e viés;
- Validade Externa: representatividade da amostra.

Sujeito a critérios de inclusão e exclusão do Estudo.

Validade do Estudo/Amostra

- ❶ Critério de inclusão e exclusão restritivo \implies população pequena.
 - Validade Interna: aumenta.
 - Validade Externa: diminui.

- ❷ Critério de inclusão e exclusão flexível \implies população grande.
 - Validade Interna: diminui.
 - Validade Externa: aumenta.

Viés

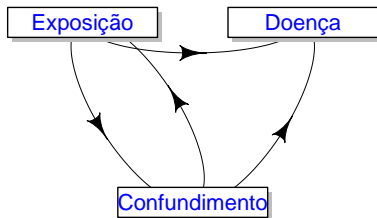
- 1 Desvio da verdade por defeito no delineamento ou na condução de um estudo.
- 2 Viés sistemático no delineamento, condução e análise de um estudo resultando em erro na estimativa da magnitude da associação entre exposição e a resposta de interesse.
- 3 Erro sistemático no planejamento ou na condução de um estudo (Szklo e colegas, 2000).

Fontes de Viés

- 1 Viés de Confundimento.
- 2 Viés de Seleção:
alocação das unidades de análise privilegia subgrupos com probabilidade diferenciada de apresentar a resposta.
- 3 Viés de Informação:
erro sistemático na classificação da exposição ou da resposta.

Confundimento

Definição: Um terceiro fator que está associado tanto com a exposição quanto com o desfecho, mas não se encontra no elo causal entre eles.



Confundimento

- Definição: Um terceiro fator que está associado tanto com a exposição quanto com o desfecho, mas não se encontra no elo causal entre eles.
- Duas condições para ser fator de confundimento:
 - Ser associado com a exposição sem ser sua consequência.
 - Estar associado com o desfecho/doença independente da exposição.

Confundimento: Exemplo

- Um estudo chegou à conclusão que existe associação entre o aumento de exercícios físicos e infarto do miocárdio.
- Um fator potencialmente confundidor é a idade, pois pessoas mais jovens tendem a se exercitar mais e, independente do exercício, tendem a ter menos risco de infarto do miocárdio.

Como podemos evitar o confundimento neste caso?

Confundimento: Tratamento/Remoção do efeito

- Desenho do estudo (clínico aleatorizado).
- Pareamento no desenho do estudo.
- Análise estatística.

Viés de Seleção em Estudos Longitudinais

O viés de seleção pode ocorrer devido a seguimento incompleto dos indivíduos do estudo (perdas de seguimento).

O principal problema, mesmo para perdas pequenas, é a probabilidade de que elas possam ter ocorrido de forma seletiva, ou seja, relacionada à exposição, à resposta, ou a ambos.

Viés de Seleção - Exemplos

- **Viés de auto-seleção ou Efeito do trabalhador saudável.**
Pessoas empregadas são pessoas relativamente mais saudáveis que as desempregadas, aposentadas ou incapacitadas.
Provavelmente menos pessoas empregadas se candidatariam a participar de um estudo.
- Aqueles que desenvolvem câncer de pulmão podem ter menor probabilidade de continuar participando do estudo quando comparados àqueles que permanecem sem a doença.
- **Viés de sobrevida seletivo:** após o diagnóstico o paciente muda os hábitos associado à doença.

Viés de Informação

- O viés de informação está relacionado à classificação da condição de exposição (expostos / não-expostos) e/ou no registro da resposta/desfecho.
- Medidas são aproximações de atributos do mundo real, baseadas em modelos conceituais (teorias).
- Sensibilidade, especificidade, validade, confiabilidade são exemplos de medidas utilizadas para quantificar os erros de classificação.
- O erro de classificação pode ser diferencial ou não-diferencial.

Erro de Classificação - Viés de Informação

- 1 Fontes comuns de viés de informação:
 - Instrumento de Medição;
 - Erro de aferição/calibração.
 - Variação Individual;
 - Variação entre observadores;
- 2 Viés de Memória: os casos lembram melhor da exposição do que os controles.
- 3 Viés de Registro: indivíduos com a doença têm os registros mais completos.

Viés de Informação

- O viés de informação é dito diferencial quando ocorre em proporções diferentes nos dois grupos (expostos / não-expostos).
- O viés diferencial pode resultar em estimativas seriamente viciadas.
- É difícil prever a direção do vício quando o erro de classificação é diferencial.

Viés de Informação diferencial: Exemplos

- Indivíduos expostos podem ter maior ou menor probabilidade de relatar sintomas da doença, ou ir à consulta médica.
- Os pesquisadores envolvidos no seguimento e diagnóstico da doença podem ser influenciados pelo conhecimento da condição de exposição dos indivíduos.

Em Resumo...

- 1 Objetivo do Estudo.
- 2 Desenho do Estudo.
 - Tipo do Desenho.
 - Longitudinal ou transversal?
 - Observacional ou Experimental?
- 3 Validação Interna
 - Presença de Fatores de Confundimento?
 - Viéses (Seleção e Informação)?
- 4 Validação Externa.