

**20 de Março de 2009.**

## **Estudos epidemiológicos – Parte II**

Relembrando

1. Transversal (ecológico)

Fotografia...

Gera suspeitas, mas não confirma.

Doença e fator de risco ao mesmo tempo.

2. Coorte

Vou estar observando daqui para frente.

Bom para definir risco.

Fator de risco antes da doença.

3. Caso-controle

Vou estar observando para trás.

Define o risco? Não... Estima.

Doença antes do fator de risco.

4. Ensaio clínico

Caçadores de mitos

Interfere no fator, prevenindo a doença.

Só a como prevenir para a frente e por isso a forma do estudo é muito semelhante ao coorte.

No ensaio é possível controlar os fatores.

Melhor para testar medicamentos.

Desvantagens igual ao do coorte: caro, longo, susceptível a perdas e envolve problemas éticos.

### **Entendendo mais...**

**Efeito Hawthorne (efeito comportamental):** quem faz parte de um estudo tende a se expor menos ao fator de risco e isto pode evitar o adoecimento. A pessoa muda seu comportamento por estar fazendo parte de um estudo.

**Efeito placebo:** a pessoa acredita que está melhorando pelo uso da medicação.

Os dois efeitos acima são importantes porque a intervenção pode fazer o paciente melhorar, mas fica a questão: melhorou por quê? Por que se expôs menos ao risco? Por que acreditou na medicação e referiu melhora? Por que o medicamento realmente evitou o adoecimento.

Para evitar que isto ocorra, o estudo tem que ser controlado (ter um grupo controle):

**Controlado (grupo controle) – evita o erro de intervenção:** os efeitos acima ocorrem no grupo controle também; assim a única diferença entre o grupo controle e o grupo que recebe a droga é eles diferirem por um ter recebido a droga ou e o outro não.

Você pode colocar os pacientes menos graves no grupo que recebe a droga e os pacientes mais graves para receber placebo a fim de validar uma droga.

A separação por horários de chegada também pode fazer com que graves e menos graves fiquem em grupos distintos.

Quer-se que os grupos sejam o mais homogêneos possíveis. Para evitar erros de seleção, a melhor solução é o sorteio, ou seja:

**Randomizado (sorteio):** evita o erro de seleção e faz os fatores de confusão estarem presentes em ambos os grupos (placebo e da droga).

Os pacientes do estudo não devem saber de qual grupo fazem parte:

**Mascarado (cegamento):** aberto, simples-cego, duplo-cego.

➤ O médico também não deve saber a qual grupo o paciente pertence.

➤ Ensaio aberto: todo mundo sabe a qual grupo pertence.

➤ Ensaio simples cego: o paciente não sabe, mas o médico sabe quem faz parte de qual grupo.

➤ Ensaio duplo cego: o paciente e o médico não sabem a qual grupo pertence o paciente.

- O pesquisador sempre sabe quem faz parte de cada grupo. Assim:
- Ensaio triplo cego: é um terceiro médico (radiologista, por exemplo) que não fica sabendo a qual grupo cada paciente pertence.
- Evita erro de aferição.

**Como é realizado?**

Exemplo:

População: 50.000 pessoas.

Amostra: 2.000 pessoas obesas.

Vão receber medicamentos para reduzir obesidade e diminuir infarto no futuro.

Questionam-se as pessoas da amostra se querem participar do estudo.

O pesquisador pode excluir os pacientes tabagistas e diabéticos para não confundir o resultado do ensaio.

Criam-se critérios de exclusão para evitar erro de confusão.

Exclusão 1: 50.

Exclusão 2: 100.

Exclusão 3: 250.

Não csemtiu: 200.

Randomizados: 1400.

Ao longo do estudo pode haver exclusão (pacientes que começam a fumar por exemplo) e os pacientes podem sair do estudo.

- Experimental

- Controle

No fim do estudo, existem muito menos pacientes do que aqueles que foram randomizados inicialmente.

**Análise**

- Risco relativo (RR)

- Redução do risco relativo (RRR): o ensaio busca isso.

- Redução do risco absoluto (RRA/RAR): importante para chegar no final do estudo e definir o

- Número necessário ao tratamento (NNT): quantos pacientes são necessários tratar com essa droga para prevenir tal doença ou prevenir a morte.

O ensaio clínico tem o maior grau de recomendação pela MBA.

<b>Grupo</b>	<b>Efeito</b>	<b>Efeito</b>	<b>Total</b>
<b>Nova droga</b>	<b>Morte</b>	<b>Sobrevivência</b>	
<b>Nova droga</b>	<b>15</b>	<b>85</b>	<b>100</b>
<b>Placebo</b>	<b>20</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Incidência de morte no experimental: 15%.

Incidência de morte no controle: 20%.

RR: IE/IC = 0,75.

RRR= 1 -RR = 0,25. Quem recebeu a nova droga apresentou um risco 25% menor de morte do que o placebo.

RAR = incidência do maior - incidência do menor = 5%. 5 casos de morte a menos em cada 100 pacientes; de cada 100 pacientes tratados nos 2 grupos, o grupo que recebeu a nova droga, teve 5 mortes a menos que o placebo. RAR é importante para calcular o NNT.

NNT = 1/RAR. É o inverso do RAR = 20. É necessário tratar 20 pacientes com a nova droga para prevenir 1 morte.

NNT estabelece relação custo-benefício da nova droga. A droga antiga podia requerer tratar 50 pacientes. Mas mesmo tratando 50 pacientes pode sair mais barato do que tratar os 20 para prevenir a morte. Trata-se da **eficiência da droga (relação custo-benefício)**.

A droga pode não gerar NNT e sim NND (número necessário para dano).

Na elaboração da tabela deve-se saber qual o efeito calcular (por exemplo: redução da mortalidade ou aumento da sobrevida).

**RAR = 2 = 200% a mais. Ou seja, RR = 3 vezes mais.**

### **Análise geral**

Um estudo pode ser analisado de duas maneiras:

- **Final:** benefícios da droga em relação às pessoas que finalizaram o estudo; o quanto a droga reduziu determinada situação (RR) em relação às pessoas que finalizaram o estudo. Esta maneira é criticada porque não leva em consideração os pacientes que ao longo do estudo tomaram o medicamento e mesmo assim morreram; que tomaram o medicamento, tiveram efeito colateral e pararam; que tomaram o medicamento, melhoraram e pararam de tomar. É a análise de uma **situação ideal**. Nesta situação estamos avaliando a **eficácia da droga** (o pode máximo da droga numa situação perfeita – todo mundo toma o medicamento; ninguém abandona; os horários são corretos). Exemplo: a eficácia do sistema RIP é de 98%; de cada 100 pessoas que tomaram o medicamento certinho 98 são curadas. Mas na prática, muitos pacientes abandonam o tratamento porque se acham melhores e tratados ou porque sentem efeitos colaterais. Apresenta **validade interna**, ou seja, para ele; no dia-a-dia, na prática não é reproduzido.
- **Intenção de tratar:** eu tinha intenção de tratar muitos, mas conseguir tratar apenas tantos; na realidade de cada 100 pacientes tratados com RIP, conseguimos curar 85. Aqui avaliamos a **efetividade (realidade)**. Efetividade do esquema RIP: 85%. Leva em consideração as pessoas que não conseguimos tratar. O que conseguimos encontrar neste estudo, provavelmente é válido em condições fora do estudo, porque simulam a situação real. Ou seja, apresenta a **validade externa**.

**Eficiência é o NNT; é a relação custo-benefício.**

### **Para fechar...**

Quando encontramos um fator de risco no coorte associado à uma doença ele sempre é a causa da doença? Não. Às vezes pode estar associado e não ser a causa. Coorte de pacientes com câncer de pulmão com pessoas de mão amarela. Pegaram pessoas com mão amarela e sem mão amarela e chegaram a conclusão de que a mão amarela era fator de risco. Mas não é verdade; a mão amarela vinha porque estes pacientes eram fumantes.

### **Associação x causa**

- **Associação causal.**
- **Associação não-causal.**

### **Associação causal**

Está associado e é a causa.

- Cigarro e DPOC.
- Rubéola na gravidez e anomalias congênitas.
- H. pylori e úlcera péptica.
- ACO e TEP.
- Jardinagem e esporotricose.
- Sexo oral e câncer de garganta.
- Tilose plantaar e câncer de esôfago.

### **Associação não causal**

- Mancha nos dedos do fumante e bronquite crônica.
- Consumo de café e câncer de pulmão: as pessoas que bebiam café fumavam mais (fator de confusão).
- Quantidade de chaves no bolso e coronariopatia: pessoas com muitas chaves no bolso são mais estressadas.

- Hábito de barbear-se e infarto do miocárdio.
- Cabelos grisalhos e mortalidade.
- Masturbação e acne.

Essas associações geraram os critérios de causalidade.

### **Crítérios de causalidade**

Para pensar que seja causa tem que ter no mínimo nesse primeiro critério:

- Sequência cronológica (temporalidade – é mais importante): o fator de risco tem que estar presente antes da doença. A pessoa não pode ter câncer de pulmão e começar a fumar depois e acusar o cigarro como causa. **Tempo-antes.**
- Força de associação (não é tão importante): equivale ao RR; quem fuma tem mais chance de adoecer do que quem não fuma. **Quem fuma ...**
- Relação dose-resposta (gradiente biológico): quanto mais a pessoa se expõe, mais risco ela tem; quem fuma muito tem mais câncer do que quem fuma pouco. **Quem fuma mais...**
- Consistência: o que o pesquisador encontrou é consistente com outros trabalhos? Existem outros pesquisadores dizendo a mesma coisa que você? Outros trabalhos devem demonstrar a mesma coisa.

### **Outros trabalhos**

- Plausibilidade: você tem uma explicação plausível para explicar o fator como causa? Refluxo → refluxo → adenocarcinoma. Agressão → agressão → metaplasia intestinal (esôfago de Barret) → adenocarcinoma. **A lesão**

- Analogia: o que você encontrou já foi encontrado de forma análoga em medicina? Afirmação: o vírus do sarampo tem relação com câncer do pulmão. É absurdo um vírus causar câncer? Não. **Situações parecidas**

- Especificidade: de tão específico que este fator é para a doença que ele só causa ela. Confiança estatística não é relação causal e sim de confiança.

### **Epidemiologia clínica**

Como identificar um doente?

Ter a certeza da doença ou afastá-la pode ser muito agressivo e invasivo. Por isso, no dia-a-dia, algumas vezes não usamos o padrão-ouro: por exemplo, não arrancamos próstata para dar DX de câncer.

Para evitar exames invasivos utilizamos testes.

Estes testes:

Podem dar positivo: e a pessoa ser doente ou o teste estar errado.

Podem dar negativo: e a pessoa não estar doente ou o teste estar errado.

Só existem 4 possibilidades quanto aos testes diagnósticos.

### **Ilusão e realidade**

As coisas são o que aparentam ser,  
Ou não são, embora aparentem ser,  
Ou são e não aparentam ser,  
Ou não são e nem aparentam ser.

### **Testes diagnósticos**

Teste	Doença		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	A	B	A+B
Negativo	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A + B + C + D

**Erros e acertos**

Em quais situações o teste acertou? A e D.

A = Verdadeiro positivo.

D = Verdadeiro negativo.

Em quais situações o teste errou? B e C.

B = Falso positivo.

C = Falso negativo.

Erro tipo I ou tipo alfa: falso positivo.

Erro tipo II ou tipo beta: falso negativo.

**Acurácia**

Proporção de acertos do teste.

Das vezes que ele testou, quantas ele acertou?

$$\text{Acurácia} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Ou seja, tem alta sensibilidade e especificidade.

**Sensibilidade x especificidade**

Sensibilidade: capacidade que o teste tem de encontrar os doentes.

Especificidade: capacidade que o teste tem de encontrar os não-doentes.

**Sensibilidade**

Capacidade de detectar os VP entre todos os doentes.

Capacidade de detectar os doentes (menos formal).

$$S = \frac{a}{a+c} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Se o teste é muito sensível, vai apresentar poucos falsos negativos.

**Na prática utilizamos um teste com alta sensibilidade para evitar os falsos negativos.**

**Especificidade**

Capacidade de detectar os VN entre os não doentes.

Capacidade de detectar não doentes (menos formal).

$$E = \frac{d}{b+d} = \frac{VN}{FP + VN}$$

Se o teste é muito específico, vai apresentar poucos falsos positivos.

**Na prática utilizamos um teste com alta especificidade para evitar os falsos positivos.**

Doppler	TVP (venografia)		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	3	10	13
Negativo	7	90	97
Total	10	100	110

**Alta sensibilidade?**

- Evitar falso negativo.
- Ex: doadores de sangue.
- Testes muito sensíveis tem falso-positivos.
- Ex. Sorologia Anti-HCV + não indica hepatite C. Pede-se PCR porque pode ser um falso positivo.

**Alta especificidade?**

- Evitar falso positivo.
- Ex: quando o resultado positivo trazer prejuízo psicológico ou iatrogenia; Linfoma – RT + QT.

### **Sensível x específico**

Padrão ouro para DX de DM tipo I seja a biópsia de pâncreas (destruição de ilhotas = DMI). Para evitar isso, utilizamos a glicemia.

A – Protocolo Thiago – Diagnosticar diabetes com a glicemia maior ou igual a 100.

Observar gráfico com curvas que utilizam o padrão ouro e o protocolo do Thiago.

B – Protocolo Lorena – Diagnosticar diabetes com a glicemia maior ou igual a 140.

O teste A é mais sensível porque acha mais doentes. Quando um teste sensível dá resultado positivo, ele pode errar. Ou seja, não confie tanto num teste positivo de um teste sensível. Mas teste muito sensível que dá resultado negativo, praticamente não erra. Ou seja, se deu negativo o teste sensível, exclui-se a doença.

O teste B é mais específico porque acha mais não doentes. Quando um teste específico dá resultado positivo, não erra. Ou seja, se o específico deu resultado positivo, fecha-se o diagnóstico.

### **Vínculo cerebral: teste diagnóstico**

Sensibilidade: capacidade de detectar os doentes.

Especificidade: capacidade de achar não doentes.

#### **No testes com alta sensibilidade**

Tem menos falso negativo.

Se der resultado negativo, eu excluo a doença.

Então vamos usar para triagem (screening/rastreamento).

Se PSA e toque retal derem positivo → não é Dx de câncer, pode ser hiperplasia. Faz-se biópsia. Mas, se PSA e toque retal derem negativo → relaxe, não deve ser câncer.

#### **Nos testes com alta especificidade**

Tem menos falso positivo.

Se der resultado positivo, eu fecho diagnóstico.

Então, vamos usar para confirmação.

O cerne da triagem é alta sensibilidade.

Mas é importante que também tenha boa especificidade para que não tenha muitos falsos positivos.

### **Valores preditivos**

Ao invés de analisar os doentes, **podemos analisar os testes:**

Em tendo resultado positivo ou negativo, qual foi a capacidade de acertar?

#### **Valor preditivo positivo**

Proporção de VP entre todos os resultados positivos.

Acertos nos resultados positivos (menos formal).

$$VPP = a / a+b$$

#### **Valor preditivo negativo**

Proporção de VN entre todos os resultados negativos.

Acertos nos resultados negativos.

$$VPN = d / c+d$$

### **Entendendo os valores preditivos**

Teste com  $s = 90\%$  e  $e = 90\%$ .

Aplicado em duas cidades.

Cidade A com 10.000 habitantes e prevalência da doença de 80%.

Cidade B com 10.000 habitantes e prevalência da doença de 8%.

Monta-se a tabela.

Cidade A:

VPP = 97%. De 100 resultados positivos, o teste acertou 97.

VPN = 69%. De 100 resultados negativos, o teste acertou 69%.

Cidade B:

VPP = 43%. De 100 resultados positivos, o teste acertou 43.

VPN = 99%. De 100 resultados negativos, o teste acertou 99.

**Conceitos 1...**

**Sensibilidades e especificidade são características do teste e não variam (de cidade para cidade ou por qualquer outra variável).**

**O valor preditivo varia com a prevalência:**

- **Quando maior P, maior será o VPP.**
- **Quanto maior a P, menor será o VPN.**
- **Ex. prostitutas x HIV. Teste positivo deve estar certo; teste negativo deve estar errado. O mesmo para paciente com tabagista, dislipidêmico, obeso e precordialgia e IAM que fez ECG: se o exame vier positivo, provavelmente está certo; se vier negativo, provavelmente vai estar errado.**
- **Quando menor a P, menor será o VPP.**
- **Quando menor a P, maior será o VPN.**
- **Ex. freiras x HIV. Teste positivo deve estar errado; teste negativo deve estar certo. O mesmo para paciente jovem, atleta que fez ECG e este apontou isquemia: provavelmente é errado.**

**Em ambos os exemplos por que você pediu o teste?**

Se o paciente é dislipidêmico, tabagista e obeso e o ECG mostra isquemia → você confia. Se o ECG não mostra isquemia → você não confia. Para que pediu o teste? Não mudou a conduta?

Os clínicos não pensam na prevalência de doença para dizer se o teste acertou ou não?

Se encontramos um paciente de 30 anos que na esteira teve isquemia, logo o encaminhamos para CAT ou cintigrafia.

Prevalência = probabilidade pré-teste.

VP = probabilidade pós-teste.

Uma coisa guarda relação com outra.

**Conceitos 2..**

**Teste mais sensível...**

**Menos falsos negativos → Maior VPN (teste deu negativo → exclui a doença).**

**Mais falso positivo → Menor VPN (teste deu positivo → não confia muito. Exemplo do PSA positivo que requer biópsia.**

**Teste Mais específico**

**Menos falsos positivos → Maior VPP.**

**Mais falsos negativos → Menor VPN.**

**A prevalência não influencia aqui (não mexe com sensibilidade e especificidade).**

**PROVA ANIMAL!!!!**

**S: Coluna 1.**

**E: Coluna 2.**

**VPP: Linha 1.**

**Memorização por insistência**

S – capacidade de detectar os doentes.

E – capacidade de achar não doentes.

**Nos testes com alta sensibilidade**

Tem menos FN.

Se der resultado negativo, eu excluo a doença.

Então, vamos usar para triagem.

**Nos testes com alta especificidade**

Tem menos FP

Se der resultado positivo, eu fecho o dx.

Então, vamos usar para confirmação.

**O VP varia com a prevalência.**

Quanto maior a P, maior o VPP.