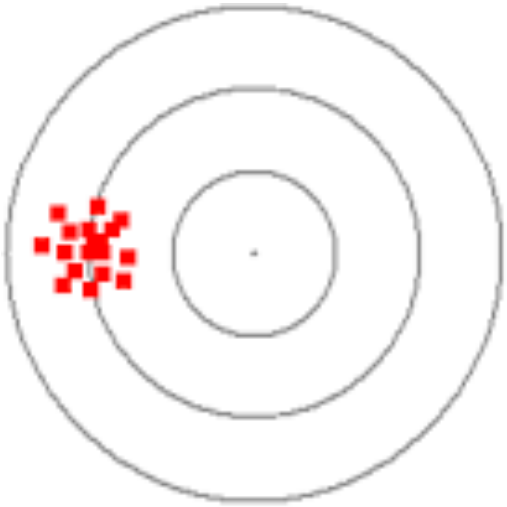
Vieses e Confundimento

Prof. Dr. Octavio Marques Pontes Neto

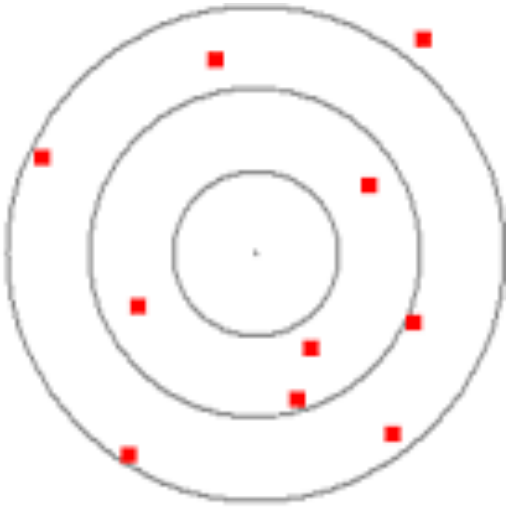
Tipos de **Erros** em Pesquisa Clínica

Explicações "alternativas" para os resultados encontrados:

- Erro de **precisão**: Erro randômico, aleatório.
- Erro de **validade** (acurácia): Erro sistemático, Viés.

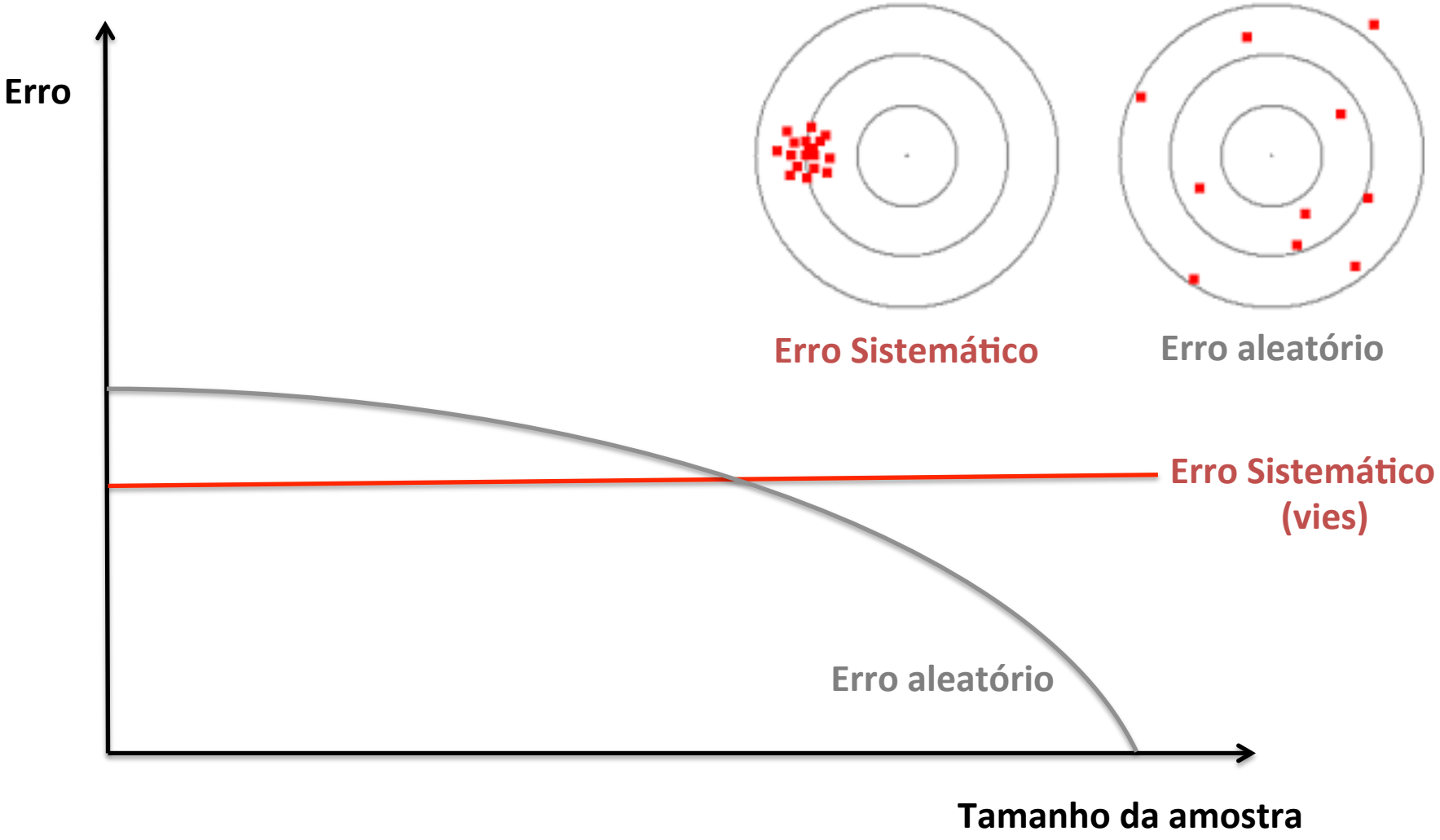


Erro de **Acurácia** (**sistemático**)



Erro de **precisão** **(randômico)**

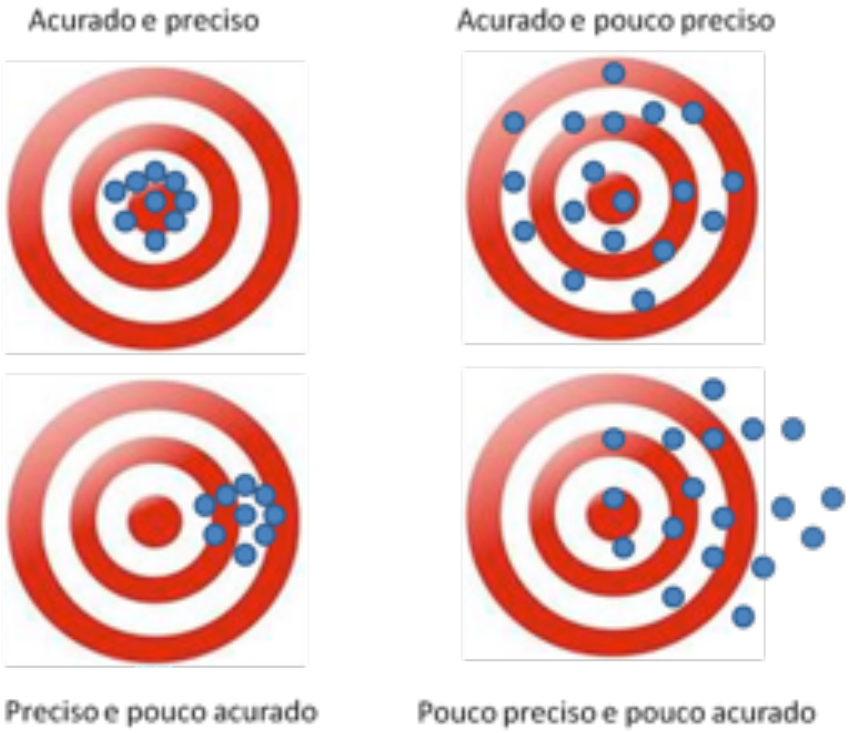
Tipos de Erros em Estudos Científicos



Rothman. 2nd ed. 2012

Tipos de Erros em Estudos Científicos

- Erro de **precisão**: Erro randômico.
- Erro de **validade** (acurácia): Viéses
  - Vies de Seleção
  - Viés de Informação
  - Confundimento



Vieses

Principais tipos de Vieses (erros sistemáticos)

- **Tipos de Vieses**
  - **Vies de Seleção:** relacionado a forma como os sujeitos foram selecionados
  - **Viés de Informação:** relacionado a forma como a informação foi coletada.
- Melhor controlados no desenho do estudo.
- Identificar: fonte, direção e magnitude.
- Difícil de corrigir na análise.

Viés de Seleção

- Erro sistemático relacionado a metodologia de seleção dos sujeitos de pesquisa ou a fatores que influenciam sua participação.
- Associação entre a exposição e o desfecho diferem entre os que participaram e não participaram do estudo.
- Limita validade do estudo.

Viés de Seleção

EXEMPLOS

- Comum em estudos caso-controle:
  - Controles de conveniência mais expostos que a população fonte.
    - Ex: Coleta de sangue de familiares de pacientes com AVC para estudo de biomarcadores.
- Comum em estudos de coorte:
  - Grupo controle com perda de seguimento informativa (censura informativa).
    - Ex: Perda de seguimento diferenciada por mortalidade entre pacientes com AVC isquêmico e hemorrágico.
    - Ex: Morte súbita pós-IAM pode subnotificar admissões hospitalares.
  - Não-respondedores diferentes dos respondedores.
    - Ex: Tabagistas tendem a não responder a questionários.

Viés de Seleção

Estratégias

- Escolha aleatoria do grupo de estudo.

- Tente minimizar as perdas de seguimento.
  - Padronize os procedimentos de seguimento.
  - Obtenha contatos multiplos dos sujeitos de pesquisa.
  - Registros oficiais de óbitos.

- Erro difícil de corrigir na análise.

Viés de Informação

- Erro sistemático relacionado a coleta errônea das informações em um estudo clínico.
  - Variáveis categóricas: classificação incorreta.
  - Variáveis numéricas: mensuração incorreta.

- Presente em algum grau em todos os estudos.

- Pode ser de dois tipos: não-diferencial ou diferencial.

Viés de Informação

- Viés de informação **não-diferencial**: aleatória sem relação com outras variáveis do estudo.
  - Erro de classificação do desfecho que independe da exposição.
  - Erro de classificação da exposição que acontece de forma semelhante entre os grupos de sujeitos com ou sem o desfecho do estudo.

- Tende a **minimizar a diferença** entre os grupos: menos chance de diferença significativa.

Viés de Informação

- Viés de informação **diferencial**: erro difere de acordo com outras variáveis do estudo.
  - Erro de classificação do desfecho que varia de acordo com exposição.
  - Erro de classificação da exposição que acontece de forma diferente entre os grupos de sujeitos com ou sem o desfecho do estudo.

- Erro pode levar o resultado para **qualquer direção** (subestimar ou hiperestimar a diferença entre os grupos).

Viés de Informação

EXEMPLOS

- Viés de recordação (diferencial):
  - Tendência maior de indivíduos com a doença lembrarem de eventos e experências relacionadas com a exposição.

- Viés de verificação (diferencial):
  - Tendência a uma investigação mais detalhada pelo desfecho em sujeitos expostos do que naqueles não-expostos a determinados fator.

Viés de Informação

Estratégias

- Usar instrumentos de alta qualidade e validação.
- Valorize o que está registrado em prontuário.
- Usar mascaramento dos pesquisadores quando possivel.
- Garantir um seguimento padronizado.

Confundimento

Confundimento

- **Definição teórica**
  - Grupo não exposto não é um bom substituto para estimar a realidade **contrafactual** da evolução do grupo exposto na ausência da exposição.

- **Definição prática**
  - outros fatores com potencial preditor para o desfecho estão distribuídos diferentemente entre os grupos de exposição.
  - O efeito da exposição esta “misturado” com o efeito de outra variável, levando a um viés do resultado.

Variáveis de Confusão e Confundimento

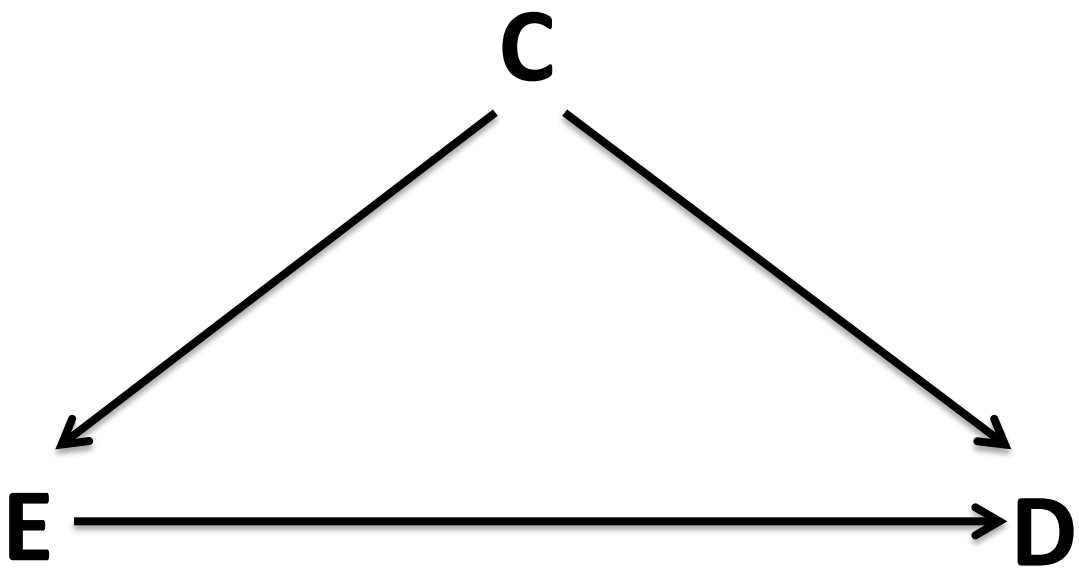
- **Pontos chaves**
  1. Como identificar possíveis variáveis de confusão?
  2. Como determinar se existe confundimento?
  3. Como controlar para confundimento no desenho e na análise do estudo?

Variável de confusão

- **Critérios**
  1. Está associado com a doença ou desfecho (causa ou marcador do desfecho, mas não efeito do desfecho).
  2. Está associado com a exposição (distribuído de forma desigual entre os grupos de exposição).
  3. Não é um efeito ou afetado pela exposição (não é um passo intermediário entre a exposição e o desfecho).

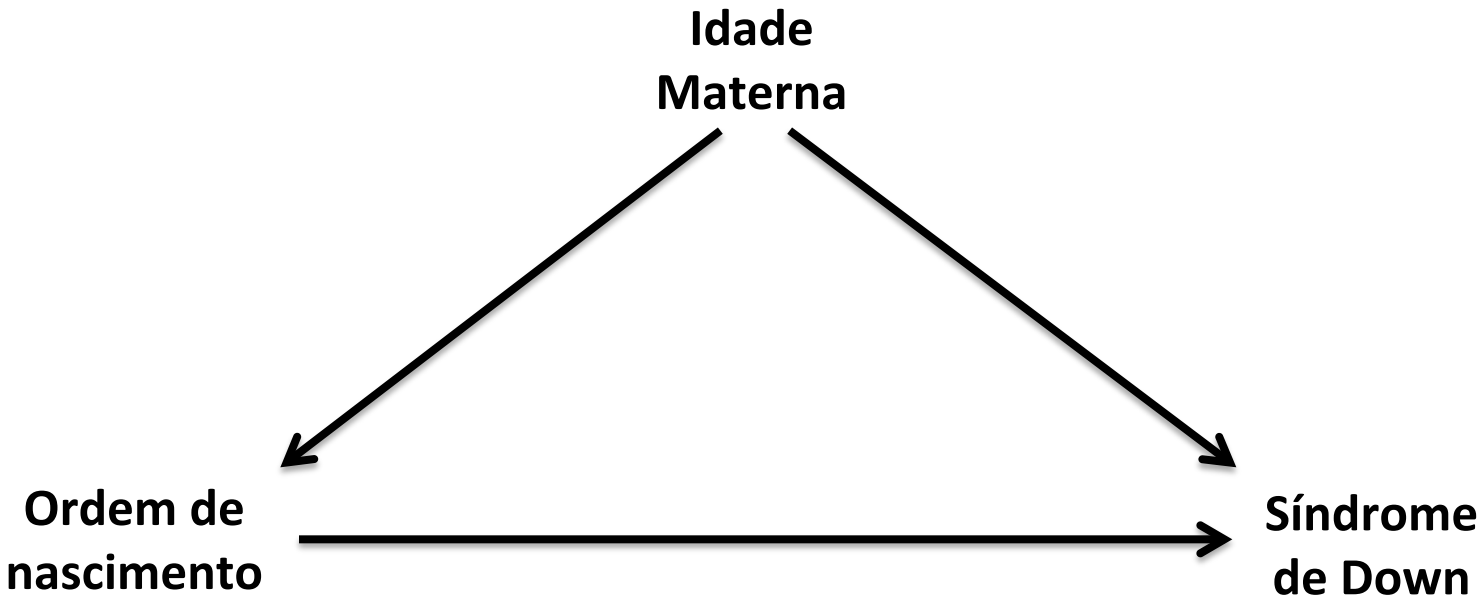
Todos os 3 critérios devem estar presentes!

Variável de Confusão

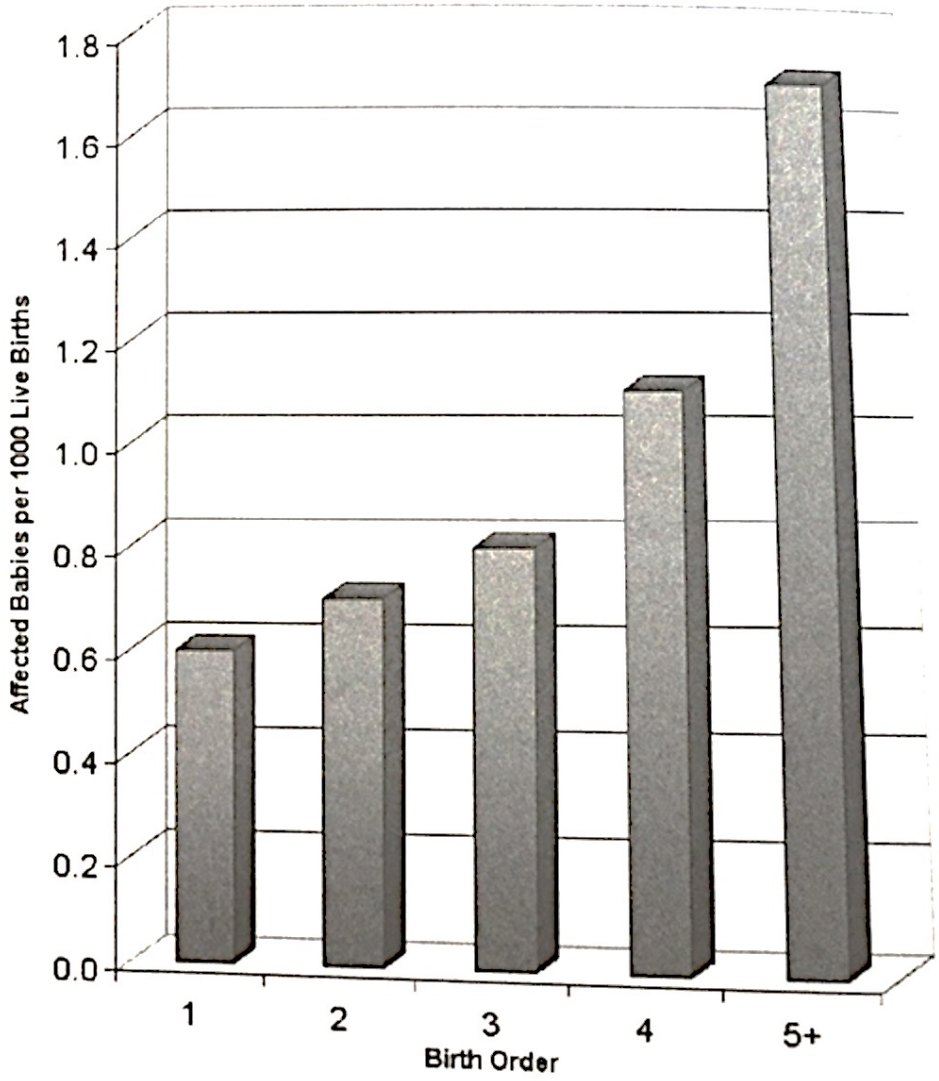


Directed acyclic graphs (DAGs)

Variável de Confusão

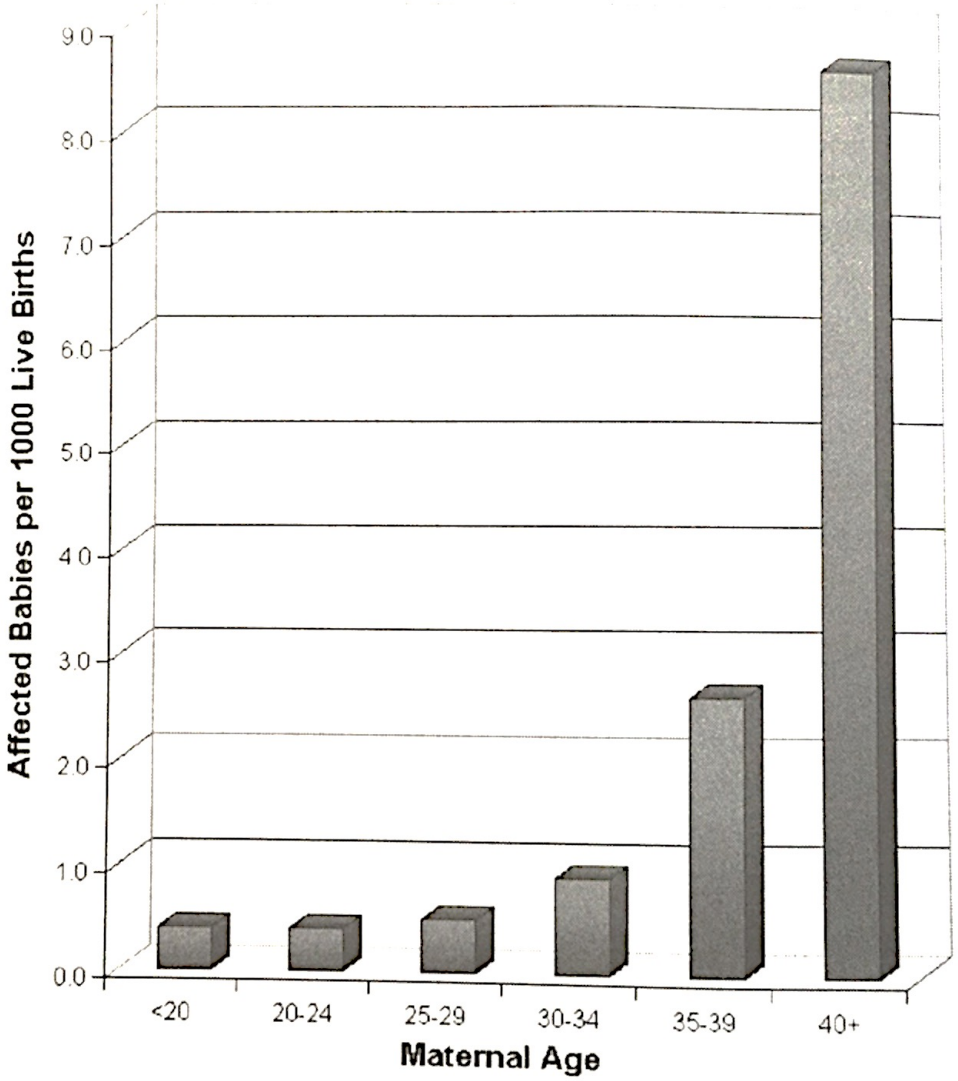


Variável de Confusão



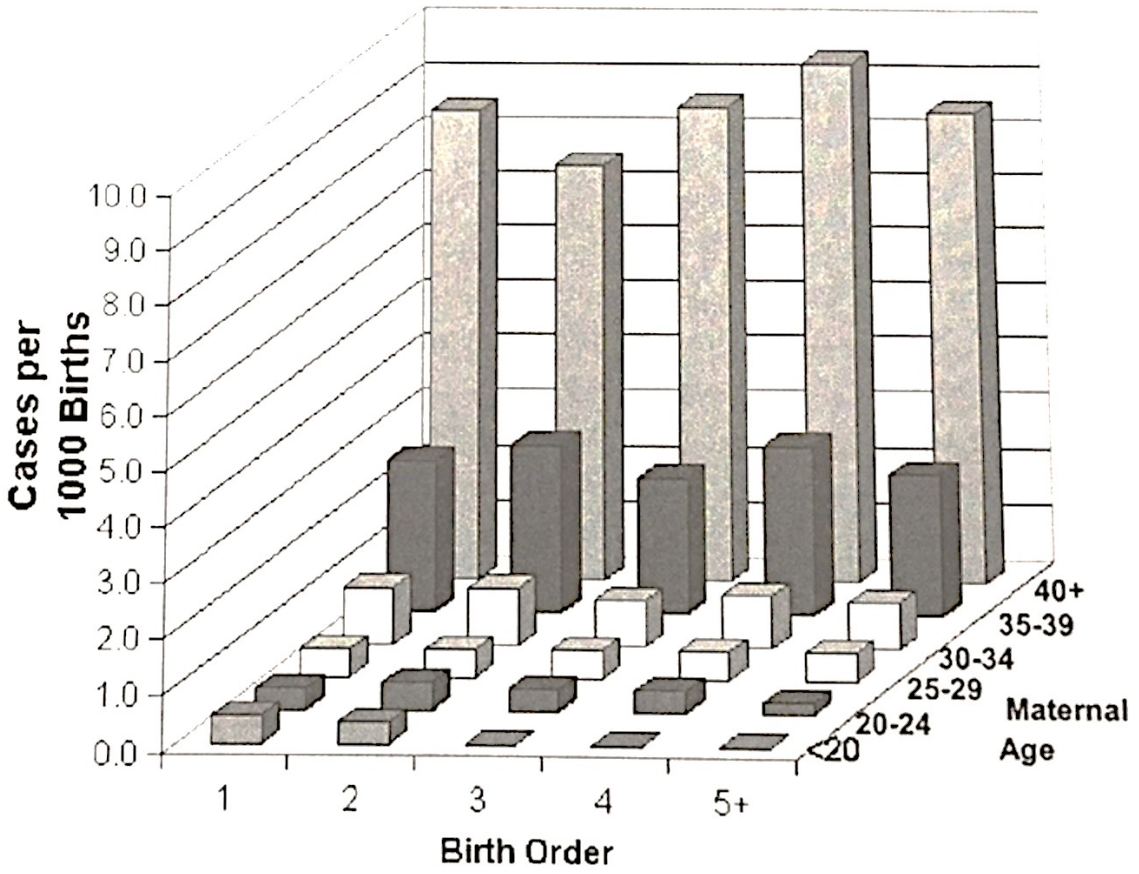
Rothman. 2nd ed. 2012

Variável de Confusão



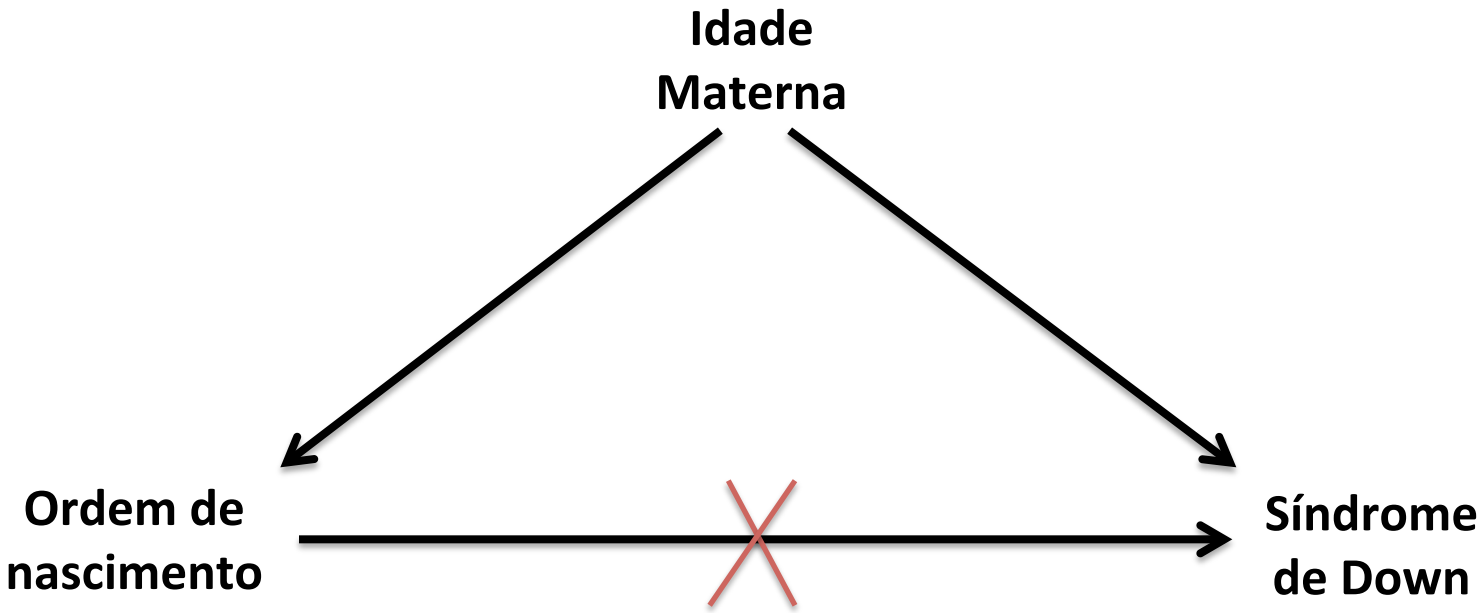
Rothman. 2nd ed. 2012

Variável de Confusão

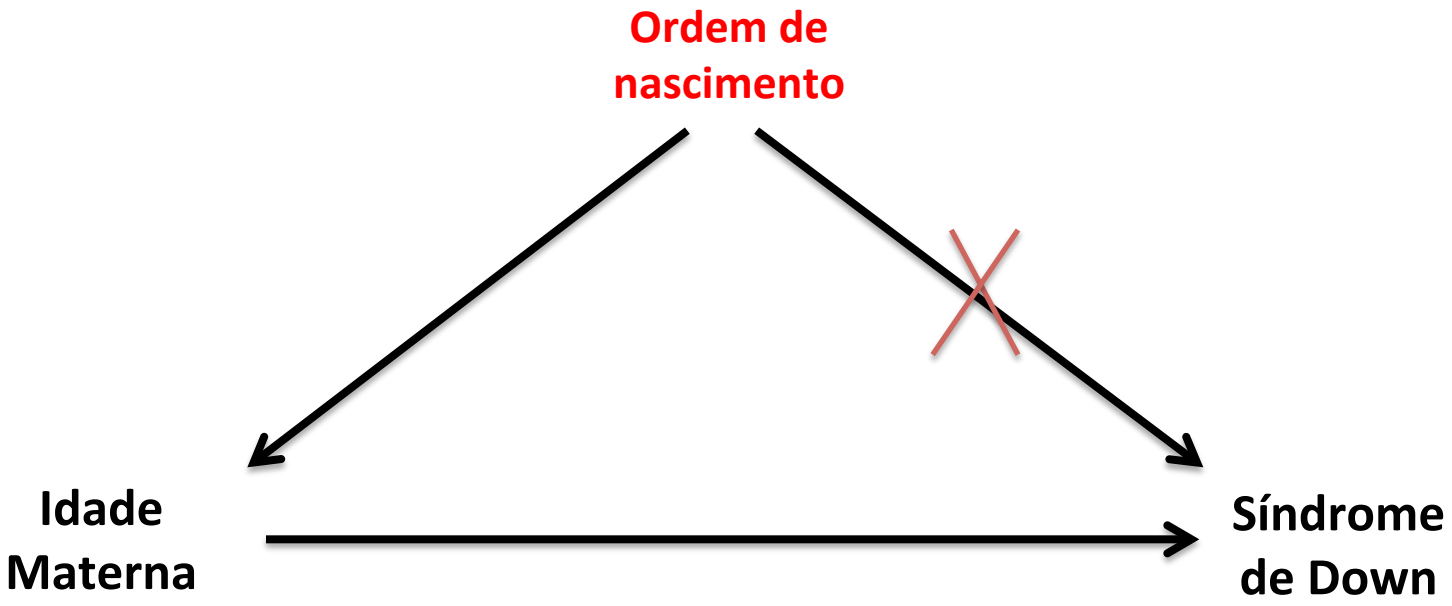


Rothman. 2nd ed. 2012

Variável de Confusão



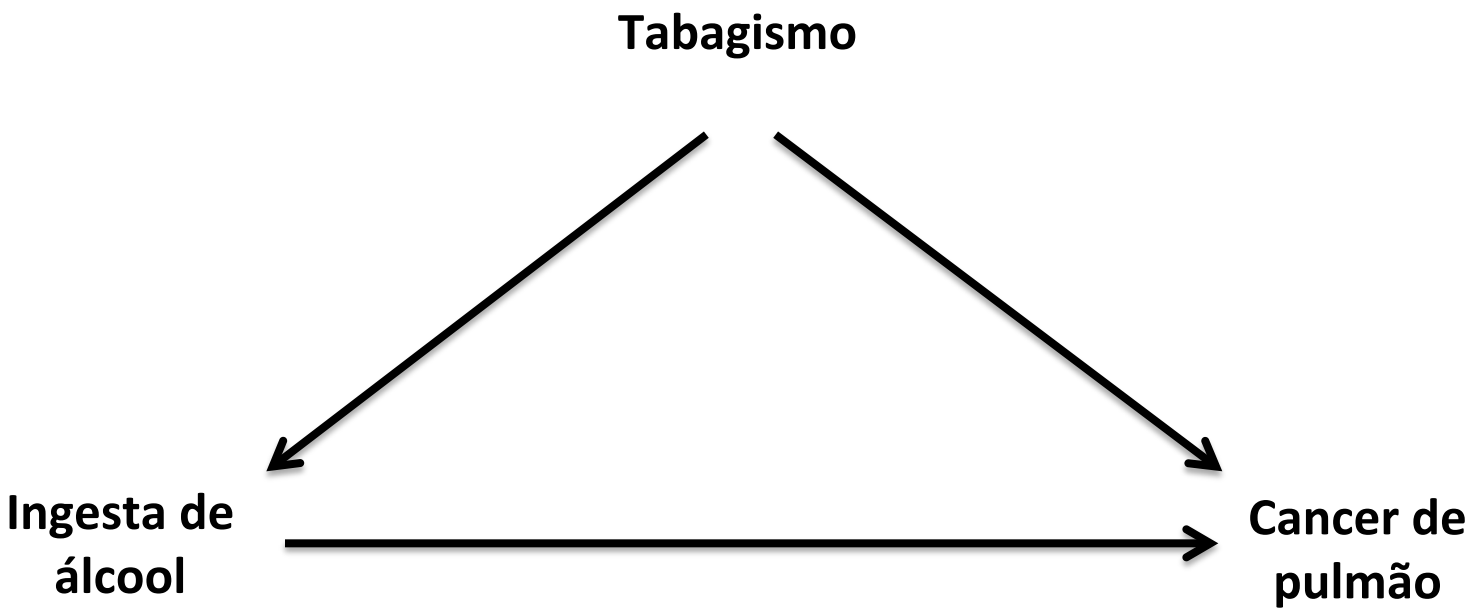
Variável de Confusão



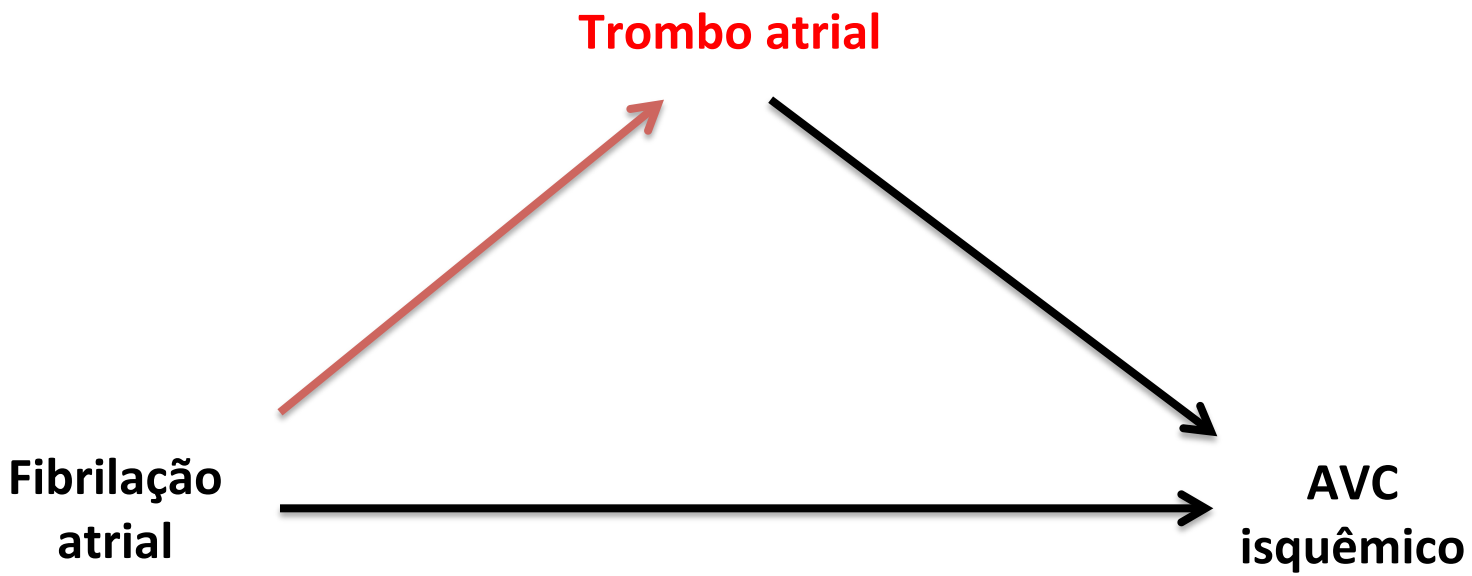
Variável de confusão

- **Identificação de potenciais variáveis de confusão**
  - Conhecidas
  - Desconhecidas
- Busca na literatura: fatores de risco conhecidos, etc.
- DAGs

Variável de Confusão



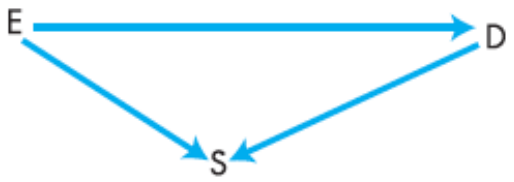
Variável de Confusão?



Não configura variável de confusão

A The intermediate variable scenario

B Suspected confounder is affected by both exposure and disease



C Suspected factor and disease have a common cause which is affected by exposure

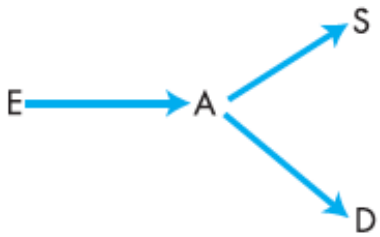
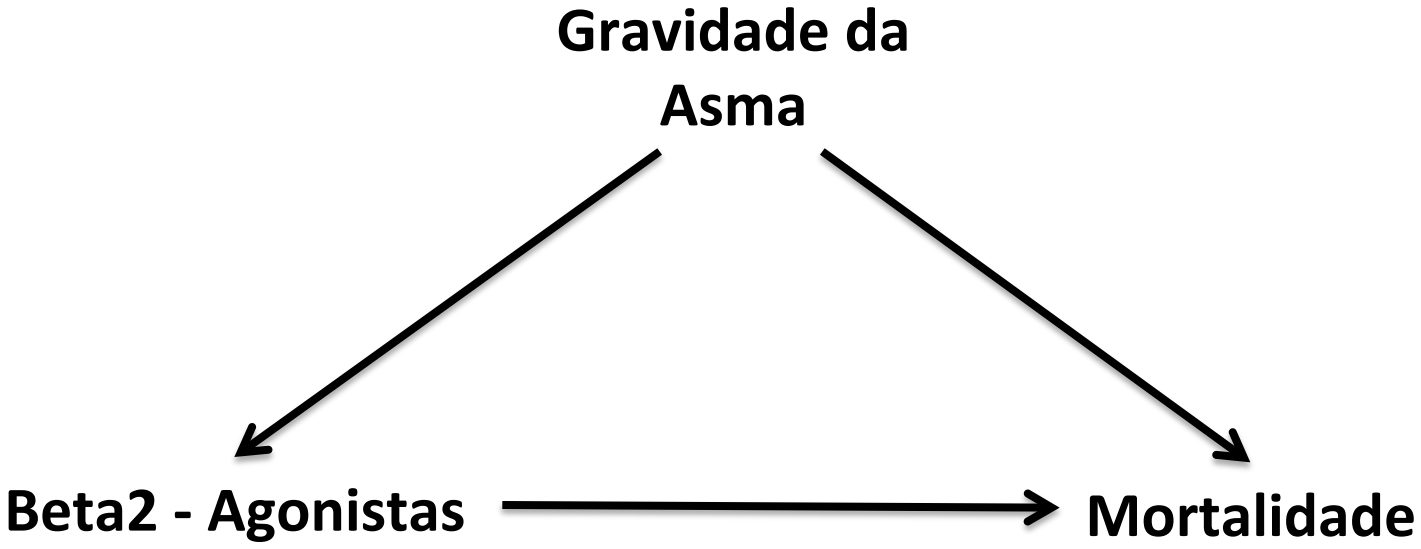


Figure 1 Causal diagrams where suspected factor, S, is affected by exposure and therefore not a confounder. E and D are respectively the exposure and disease whose relationship is under study; S is the (falsely) suspected confounder; A is a common cause of S and D.

Confundimento por indicação



Controle do confundimento no **desenho** do estudo

- **Restrição**
  - Limitar a população a uma categoria/nível da variável de confusão.

- **Pareamento (*matching*)**
  - Seleção restrita no grupo comparador de acordo com a varíavel de confusão.
  - Introduz automaticamente um Viés de Seleção.

- **Randomização**
  - Tendência a balancear variáveis de confusão conhecidas e desconhecidas! (especialmente em grandes casuísticas)

Controle do confundimento na **análise** do estudo

- **Estratificação**
  - Avaliar a associação em cada estrato da variável de confusão.
  - Simples e intuitivo
  - Assume que não a confundimento residual no extrato.
  - Não é prática quando é necessário controlar para inúmeros fatores.
  - Cálculo de uma medida da associação por extrato.
  - Eventualmente, reportar uma estimativa sumarizada
    - Média ponderada

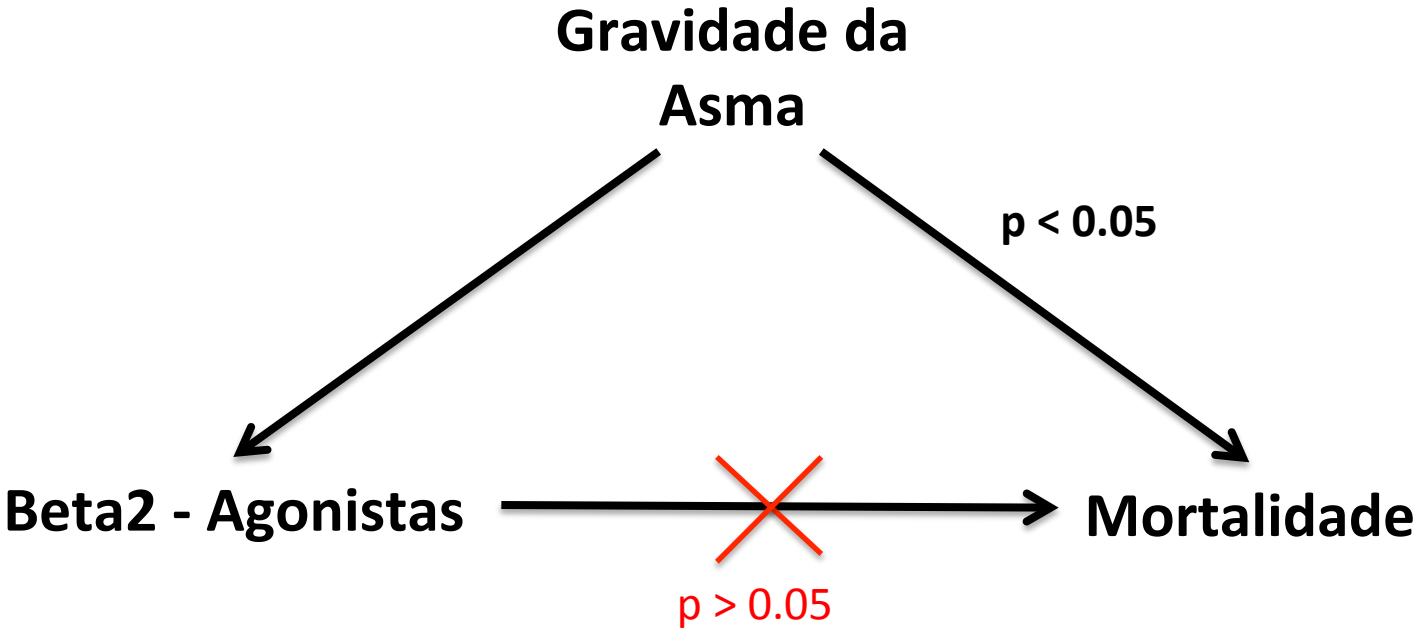
- **Modelagem por regressão**
  - Modelagem pelos desfechos (mais utilizada)
  - Escore de propensão

Mensuração das variáveis de confusão é essencial!

Analise univariada

Beta2 - Agonistas **Mortalidade**

Análise multivariada



Analise Multivariada

Validade Externa

Generalização

- Validade interna => validade externa
- Pra que população os resultados se aplicam?
- Pra quem os resultados não se aplicam facilmente?

Conclusões

Diante de um estudo clínico sempre se perguntar:

- **Existe viés de seleção?**
  - A associação entre exposição e desfecho pode ser diferente entre grupos comparados?
  - participantes dos grupos são semelhantes em todos os aspectos exceto pela variável de alocação (exposição em coorte, desfecho em casos-controles)?

- **Existe viés de Informação?**
  - Coleta da informação realizada de forma acurada com instrumentos validados e de forma sistemática entre os grupos?

- **Existe confundimento?**
  - Podem os resultados serem explicados por algum fator que não foi avaliado ou ajustado na análise?

- **Existe validade externa?**
  - Resultados podem ser aplicados na minha população?

CENAS DOS PRÓXIMOS CAPÍTULOS…

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO!