



Aplicações da MBE

- Prevenção
- Estratificação de Risco
- **Diagnóstico**
- Tratamento
- Avaliação Prognóstica
- Análises Econômicas



MEDICINA EMBASADA EM EVIDÊNCIAS

“Uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisões sobre pacientes individuais”

Origem filosófica: França, século XIX

- **EVIDENCE-BASED MEDICINE:** termo cunhado na década de 1980 na McMaster University - Canadá



Como praticar

Medicina Baseada em Evidências ?

A prática de MBE requer a
integração entre:

- ▮ O tirocínio clínico de cada médico
(experiência e habilidade individual)

e

- ▮ A melhor evidência clínica externa
disponível (ECR, RS, MA)



Resultados do teste diagnóstico e real ocorrência de doença

**PADRÃO
OURO**

Doença

Existente Não-existente

Positivo

Correto

Erro I

Negativo

Erro II

Correto

Teste diagnóstico



“Realidade” e “Aparência”

1. As coisas são o que aparentam ser
2. Não são e não aparentam
3. São, mas não aparentam
4. Não são o que aparentam ser

Ser

Não Ser

Epictetus, c 55-135 AD

Apud Fletcher, Fletcher & Wagner, 1988

Parecer

Concordância

Discordância

**Não
Parecer**

Discordância

Concordância



Resultados do teste diagnóstico e real ocorrência de doença

**PADRÃO
OURO**

Doença

Existente Não-existente

Positivo

Correto

Erro I (α)

Negativo

Erro II (β)

Correto

Teste diagnóstico



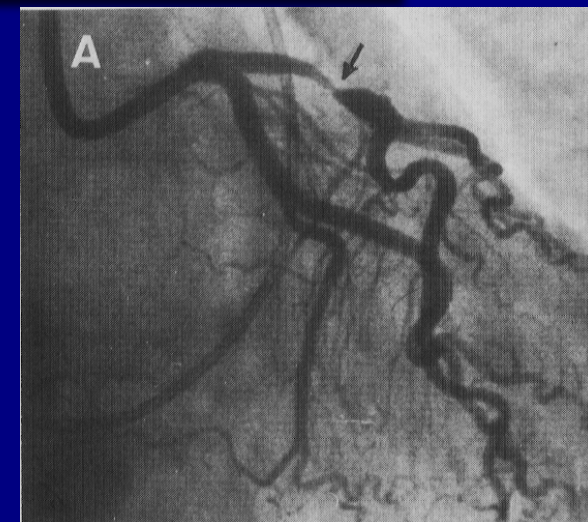
Padrão-ouro para determinar a presença de doença e avaliar o desempenho de testes diagnósticos

Coronariopatia : cinecoronariografia

Úlcera duodenal : RX → endoscopia

Valva aórtica bicúspide : ausculta vs ecocardiograma

Endocardite infecciosa : hemocultura ou ecocardiograma?





DOENÇA

PRESENTE

AUSENTE

TESTE	POSITIVO	PV	PF
	NEGATIVO	NF	NV

$$\text{Prevalência} = \frac{PV + NF}{PV + NF + PF + NV}$$

$$\text{Sensibilidade} = \frac{PV}{PV + NF}$$

$$\text{Especificidade} = \frac{NV}{NV + PF}$$



DIAGNÓSTICO DE *DIABETES MELLITUS*

Nível Glicêmico

2 horas Pós-prandial Sensibilidade Especificidade

(mg/100ml)	(%)	(%)
70	98.6	8.8
80	97.1	25.5
90	94.3	47.6
100	88.6	69.8
110	85.7	84.1
120	71.4	92.5
130	64.3	96.9
140	57.1	99.4
150	50.0	99.6
160	47.1	99.8
170	42.9	100.0
180	38.6	100.0
190	34.3	100.0

Padrão-ouro
Glicemia em jejum
> 126mg/dl

Acurácia : Valor
máximo da média
entre S e E

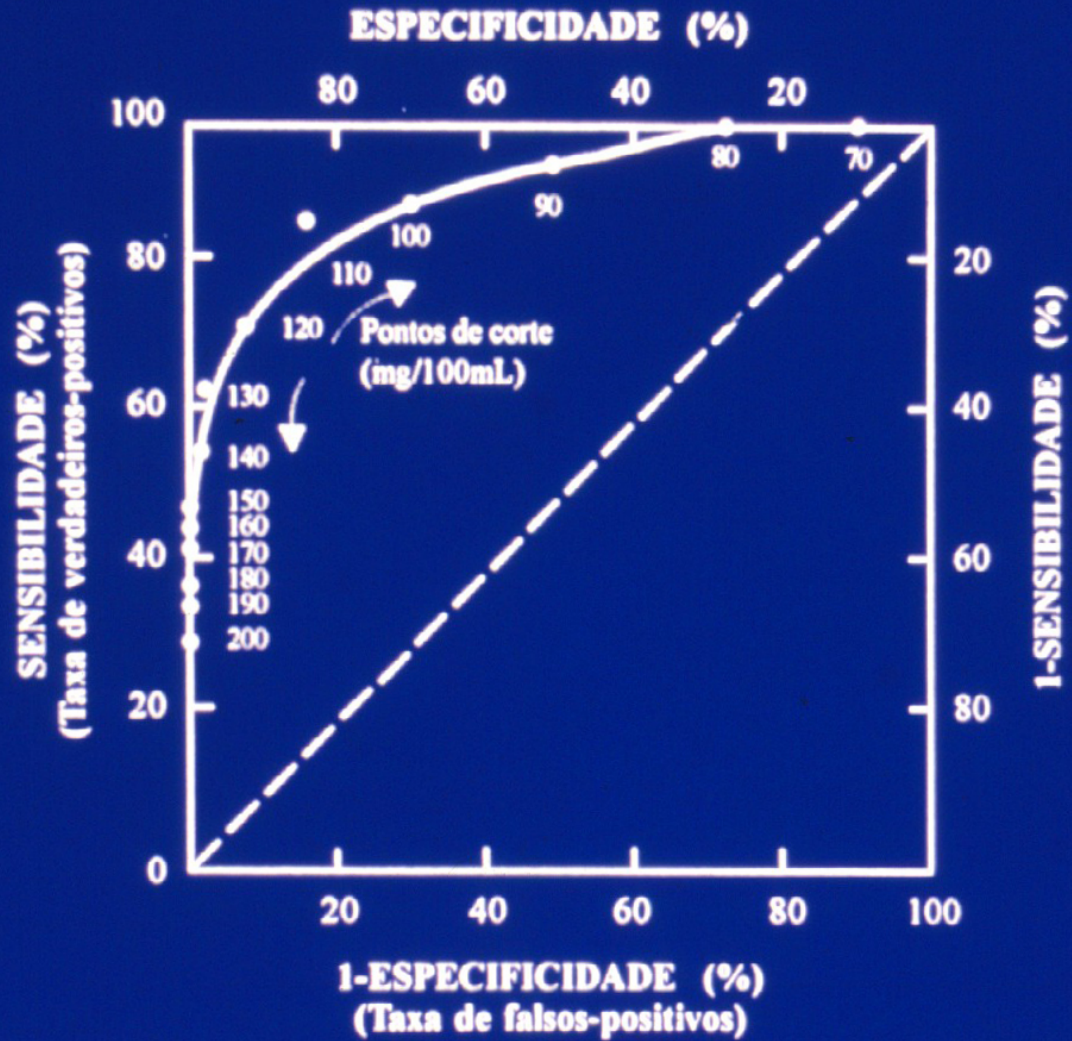


Figura 3.4. Uma curva ROC. A acurácia da glicose sanguínea 2h pós-prandial como um teste diagnóstico para *diabetes mellitus*. (Dados do Public Health Service. Diabetes program guide. Publication no. 506. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1960.)



DOENÇA

PRESENTE

AUSENTE

TESTE	POSITIVO	PV	PF
	NEGATIVO	NF	NV

$$\text{Valor Preditivo (D) T+} = \frac{PV}{PV + PF}$$

T. Bayes

$$\text{Valor Preditivo (N) T-} = \frac{NV}{NV + NF}$$



Probabilidade Bayesiana

Evento A
Perda de
Memória

Evento B
Tumor
Cerebral

$P(A|B)$
conhecida

$P(B|A) : ?$

Teorema de
BAYES

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) \times P(B)}{P(A)}$$



COROLÁRIO DO TEOREMA de BAYES

Enquanto a sensibilidade e a especificidade são propriedades inerentes ao teste diagnóstico, o valor preditivo deste, seja positivo, seja negativo, é dependente da probabilidade pré-teste (prevalência).



Versão Clínica do Teorema de Bayes

VPP =

$$\frac{\text{Sensib} \times \text{Preval}}{\text{Sensib} \times \text{Preval} + (1 - \text{Especif} \times (1 - \text{Preval}))}$$

VPN =

$$\frac{\text{Especif} \times (1 - \text{Preval})}{\text{Especif} \times (1 - \text{Preval}) + (1 - (\text{Especif} \times \text{Preval}))}$$



Prevalência e valor preditivo de um teste com sensibilidade e especificidade = 90%

Prevalência	VPP	VPN
0.001	0.01	0.9999
0.01	0.08	0.999
0.10	0.5	0.99
0.50	0.90	0.90
0.80	0.97	0.69
0.90	0.99	0.50
0.95	0.994	0.32
0.99	0.999	0.01



Prevalência

1%

DOENÇA

PRESENTE

AUSENTE

TESTE	+	95	495	590
	-	5	9.405	9.410
		100	9.900	10.000

Sensibilidade = 95%

Especificidade = 95%

$$VP+ = \frac{95}{590} = 0.16$$

$$VP- = \frac{9405}{9410} = 0.999$$



**Prevalência
90%**

DOENÇA

PRESENTE	AUSENTE
----------	---------

TESTE	+	8850	50	8.900
	-	150	950	1.100
		9.000	1.000	10.000

Sensibilidade = 95%

$$VP + = \frac{8850}{8900} = .994$$

Especificidade = 95%

$$VP - = \frac{950}{1100} = 0.86$$



**Prevalência
50%**

DOENÇA	
PRESENTE	AUSENTE

TESTE	+	4750	250	5.000
	-	250	4.750	5.000
		5.000	5.000	10.000

Sensibilidade = 95%

$$VP + = \frac{4750}{5000} = 0.95$$

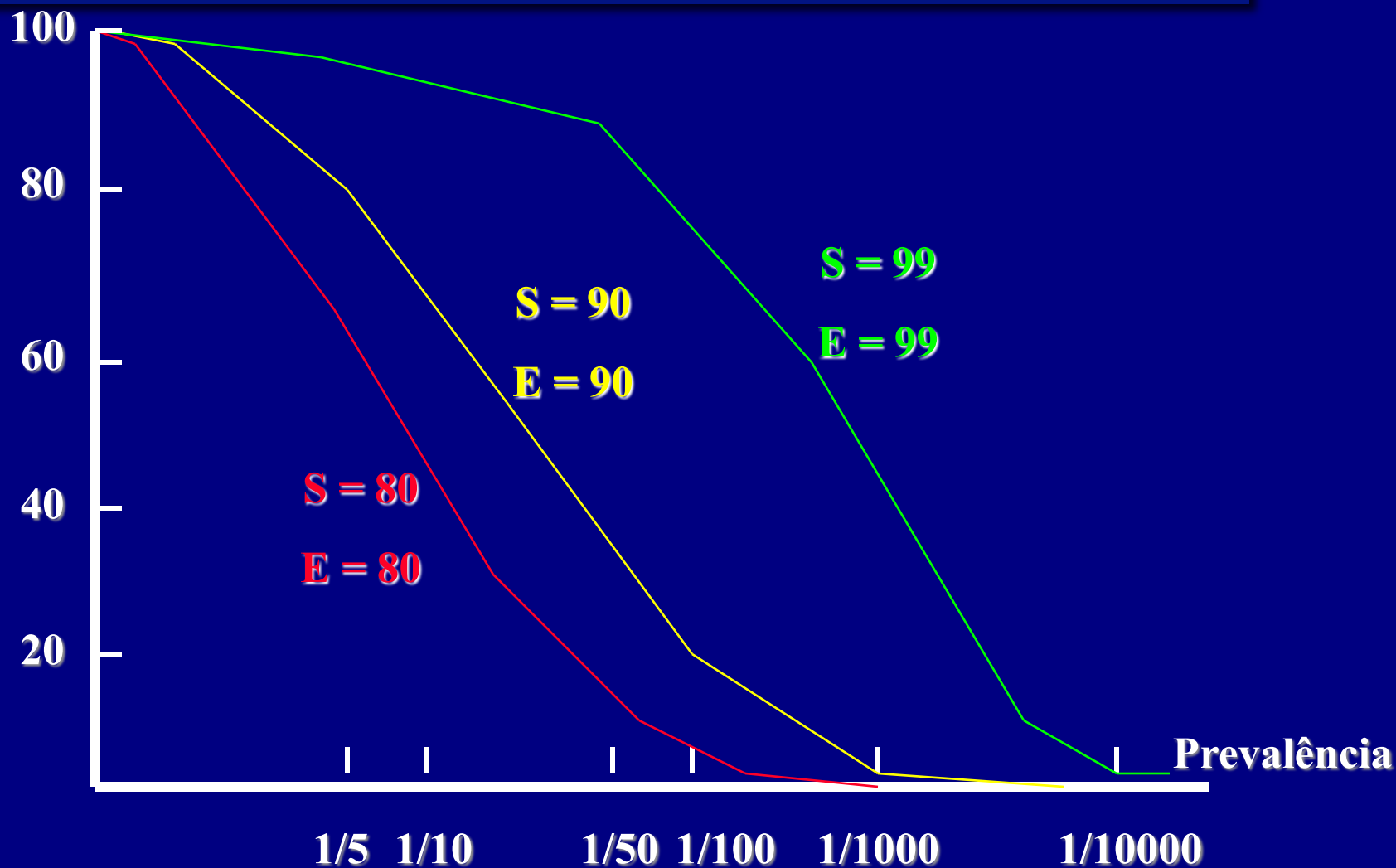
Especificidade = 95%

$$VP - = \frac{4750}{5000} = 0.95$$



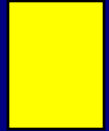
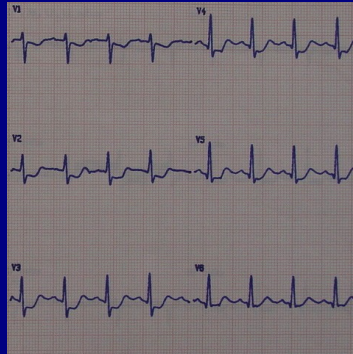
Influência da Sensibilidade, da Especificidade e da Prevalência sobre o Valor Preditivo de Teste Positivo

VPP
%

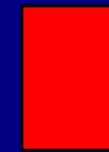
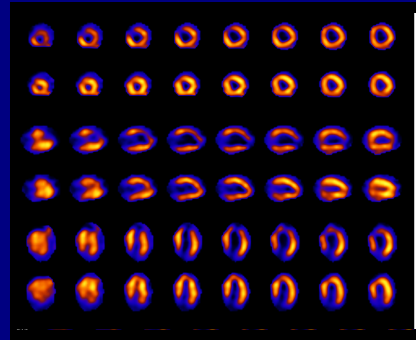




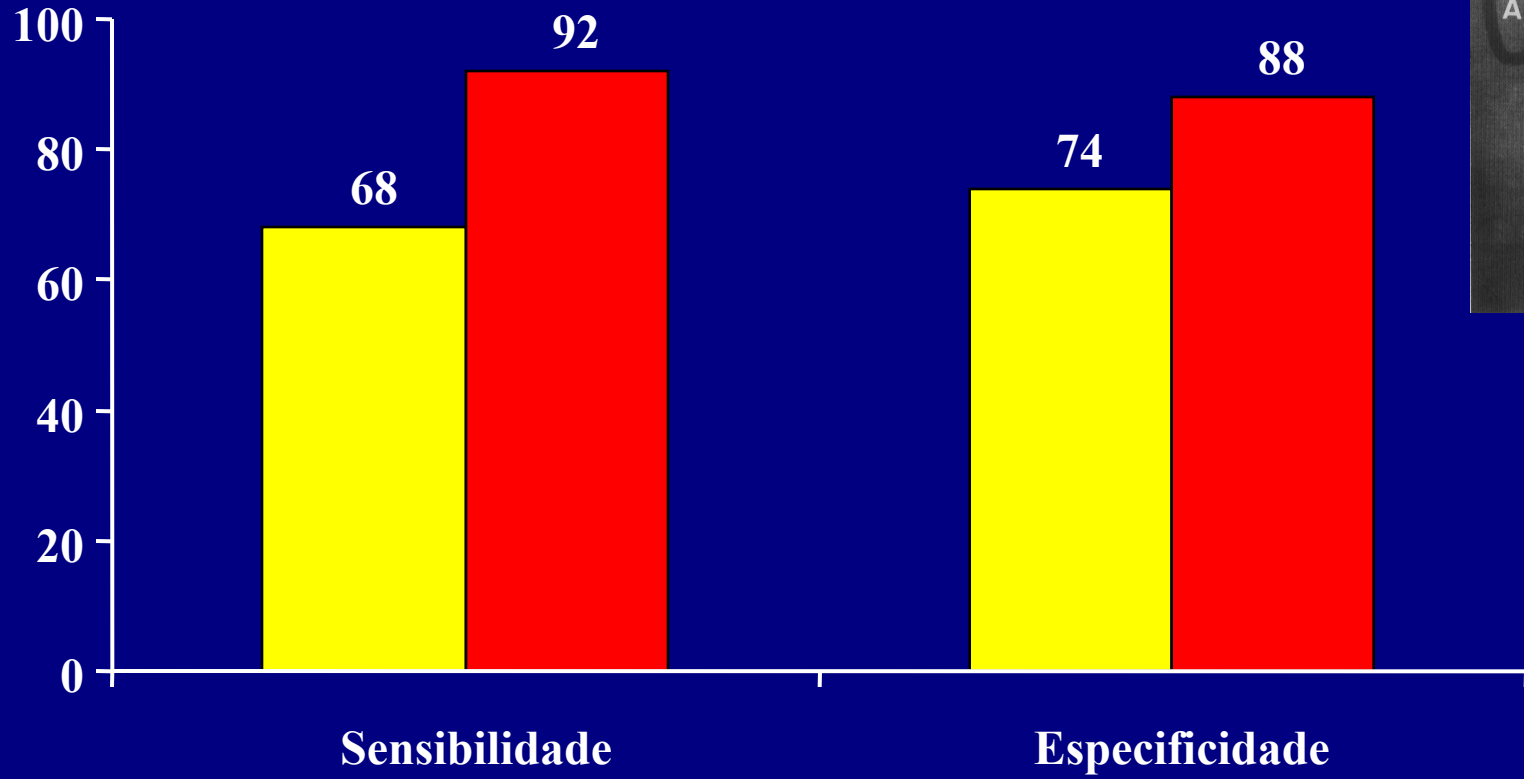
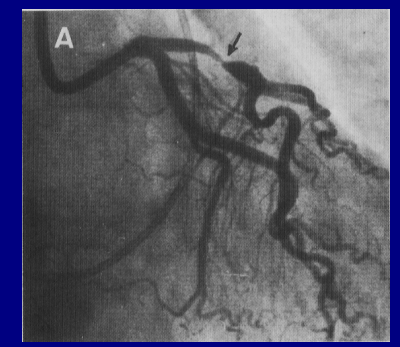
ERGOMETRIA



CMP



Padrão-Ouro



*** PTS C/ PRECORDIALGIA**

*Gianrossi et al
Circulation 1992*



$$IC\ 95\% = p \pm 1.96 \sqrt{p(1-p)/N}$$

S = 75%
(IC 95% =
67 – 82%)

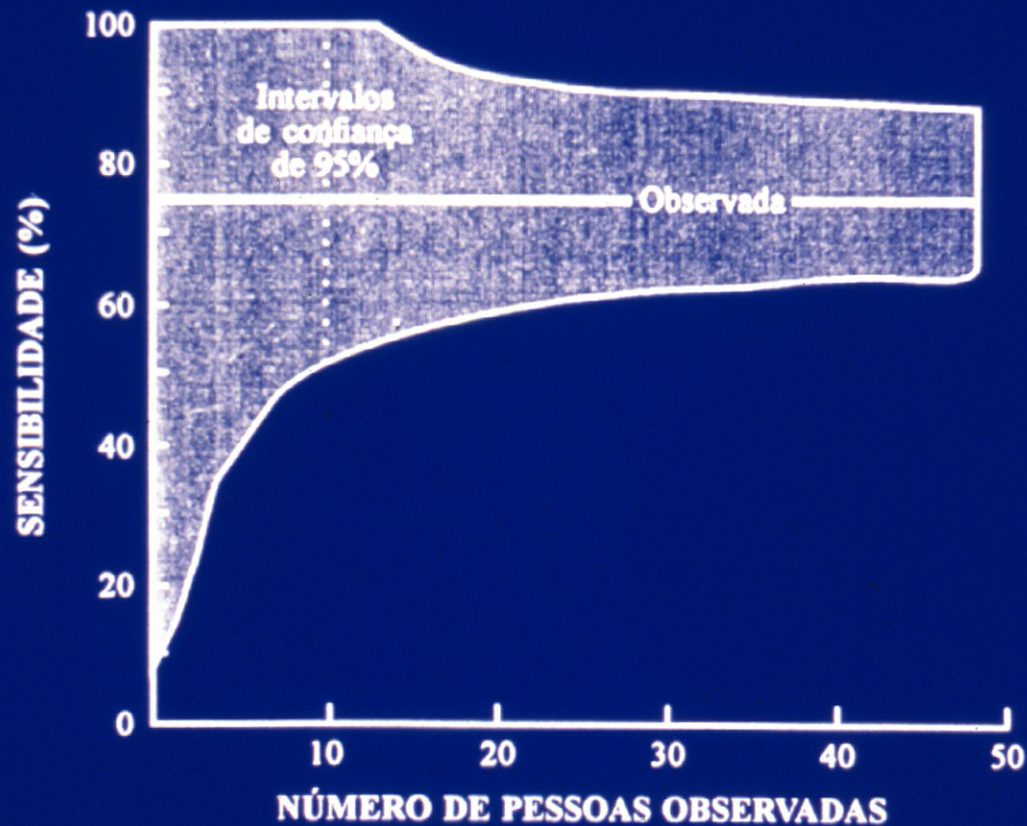


Figura 3.7. A precisão de uma estimativa de sensibilidade. O intervalo de confiança de 95% para uma sensibilidade observada de 75%, conforme o número de pessoas observadas.

CONDUTAS DIAGNÓSTICAS

CLASSES DE RECOMENDAÇÃO

- I “Sempre” indicado = padrão-ouro
- IIa *Geralmente indicar, em 2ª opção.*
- IIb *Opção fraca, geralmente não indicar.*
- III Contra-indicado

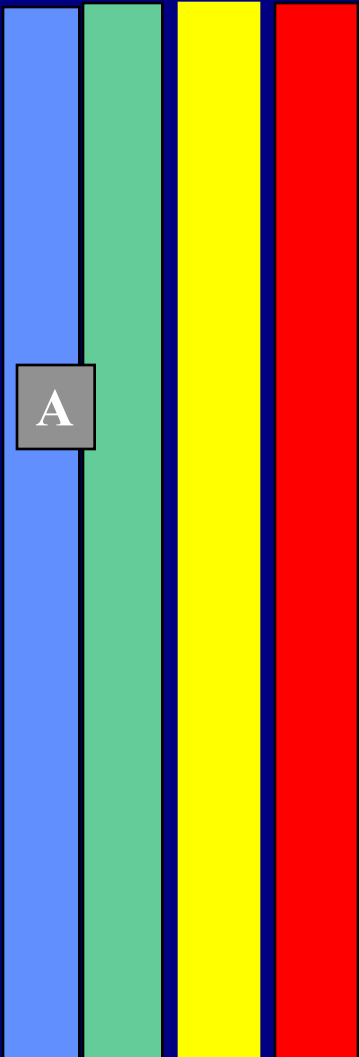
NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Nível A : Acurácia, segurança, eficiência e custo-efetividade insuperáveis.

Nível B: Acurácia, segurança, eficiência e custo-efetividade inferiores às do padrão-ouro

Nível C Alguma(s) qualidades demonstradamente inaceitável (eis).

I IIa IIb III





Risco Cardiovascular

Fatos e Mitos

- **Maior receio entre mulheres:**
 - Câncer de mama = 46%
 - Coronariopatia = 4%
- **Risco real em mulheres:**
 - Morte por câncer de mama: 1/25 mulheres
 - Morte por cardiopatia: 1/3 mulheres

USA Today May 8, 1995: ID (Pesquisa Gallup)



Aplicações da MBE

- Prevenção
- Estratificação de Risco
- Diagnóstico
- Tratamento
- Avaliação Prognóstica
- Análise de custo-efetividade



Estudos Terapêuticos

- 1. *In vitro*, tecidos isolados, órgãos intactos**
- 2. Modelos experimentais animais**
- 3. Experiência pessoal**
Relato de caso clínico - descrição de série
- 4. Estudos ecológicos**
- 5. Observacionais com grupo controle**
- 6. Estudo controlado randômico**
- 7. Metanálise de estudos**



ESTUDOS OBSERVACIONAIS CONTROLADOS





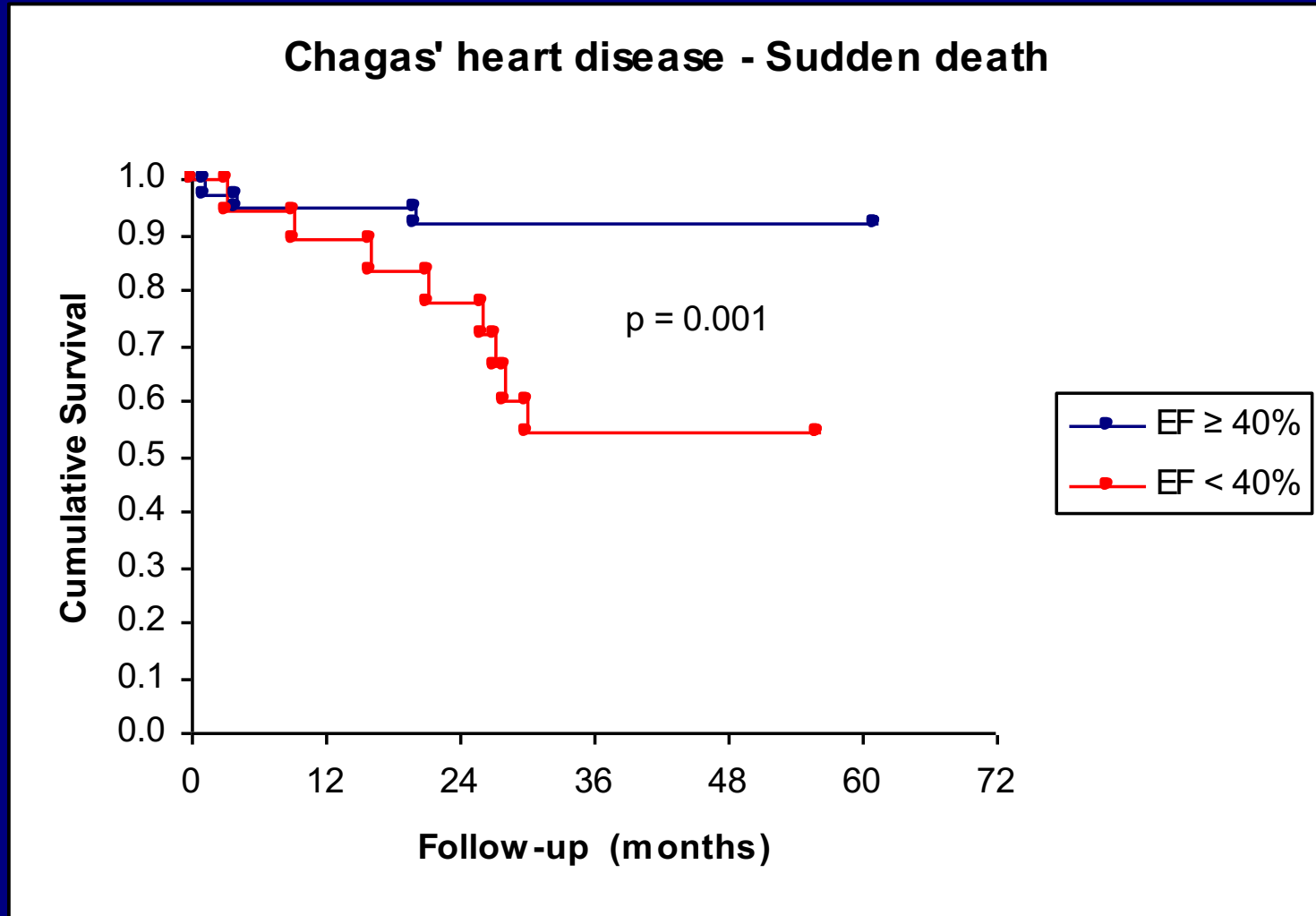
Avaliação de Nova Intervenção Terapêutica

Medicina Baseada em Evidências

- **É SEGURA ?** Efeitos colaterais aceitáveis ?
- **É EFICAZ ?** Benefícios > riscos (condições ótimas) ?
- **É EFETIVA ?** Benefícios > riscos (mundo real) ?
- **É EFICIENTE ?** Custo aceitável ?
(Custo-efetiva)



56 consecutive chagasic pts (25 women), mean age 55 ± 9 years) referred between May 1996 and August 1999, for evaluation of ventricular tachycardia





**PROBLEMA : TRATAR ou NÃO a
TAQUICARDIA VENTRICULAR
NÃO-SUSTENTADA do PACIENTE
com CARDIOMIOPATIA da
DOENÇA de CHAGAS ?**

**REMÉDIO A TESTAR:
AMIODARONA**



Amostra da população (n = 2.000)

Rando-
mização

Amiodarona

Tratamento
(n = 1.000)

Placebo

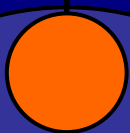
Controle
(n = 1.000)

Seguimento
(2 anos)

Desfecho clínico

Morte Total

20 centros

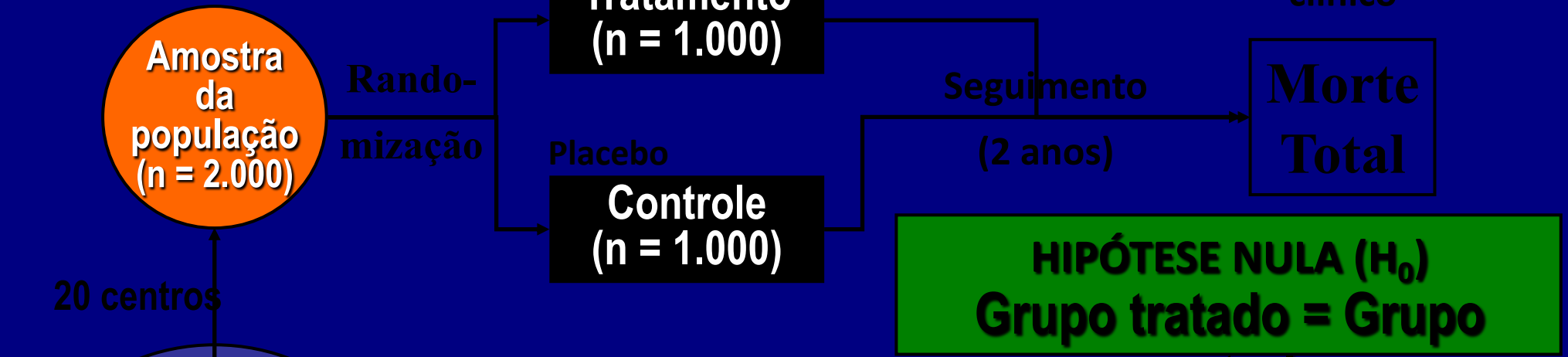


População

	Placebo	Amiodarona
H/M	55%	56%
Cardiomegalia	66%	65%
Classe III / IV	34%	34%
FE (VE)	45 ± 5 %	44 ± 5 %
Fibrose (VE)	22 ± 3 %	20 ± 3 %

Todos com d. Chagas do Brasil com TVNS (400.000)

Valor de p



Resultado: morte total em 2 anos

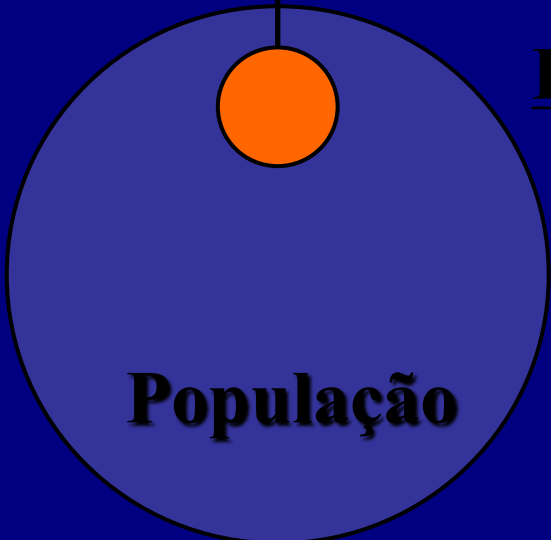
Amiodarona = 70/1.000 = 0,07 (7%)	} <i>Teste Estatístico</i> →	p = 0,012 (ou 1,2%)
Placebo = 100/1.000 = 0,10 (10%)		

realidade, H_0 é verdadeira

p =

p =

acaso



Todos d. Chagas do Brasil com TVNS (400.000)



Valor de p

Descrição usual

(*) ou $p < 0,05$

Q^{to} menor o valor de p , maior a evidência contra H_0

$p = ns$

Valor exato de p

$p = 0,048$ (4,8%)

$p = 0,024$ (2,4%)

$p = 0,01$ (1%)

$p = 0,001$ (0,1%)

$p = 0,052$ (5,2%)

$p = 0,098$ (9,8%)

$p = 0,52$ (52%)

$p = 0,98$ (98%)



Relação Entre os Resultados de um Teste Estatístico e a Verdadeira Diferença Entre Dois Grupos de Tratamento

Potência : 1 - β

Diferença

Presente

Ausente

Conclusão
do
Estudo

Diferente

Correto

Incorreto
*Erro tipo I
ou α*

Não Diferente

Incorreto
*Erro tipo II
ou β*

Correto

p = probabilidade de se cometer o Erro tipo I ou α



Estudo Sobre Tratamento: Expressando os Resultados

- 1 Significância estatística: *valor de p*
- 1 Dimensão do efeito do tratamento: *risco relativo, redução relativa do risco, redução absoluta do risco*

Dimensão do Efeito do Tratamento

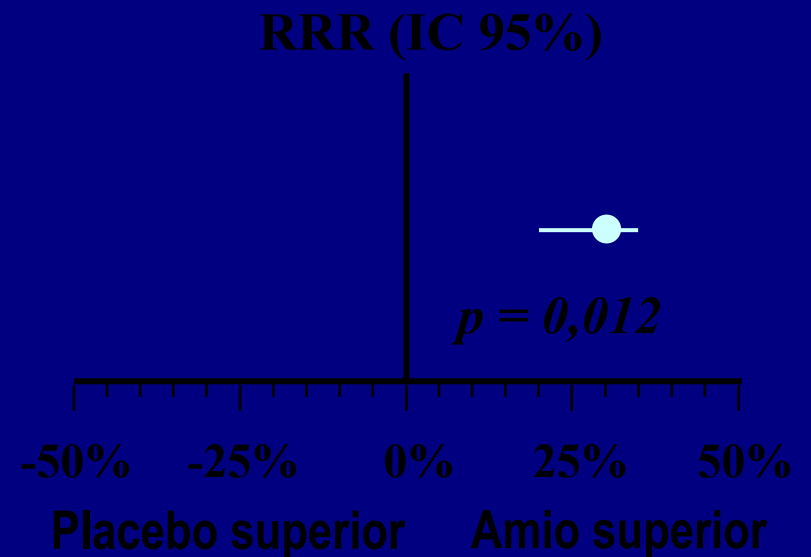
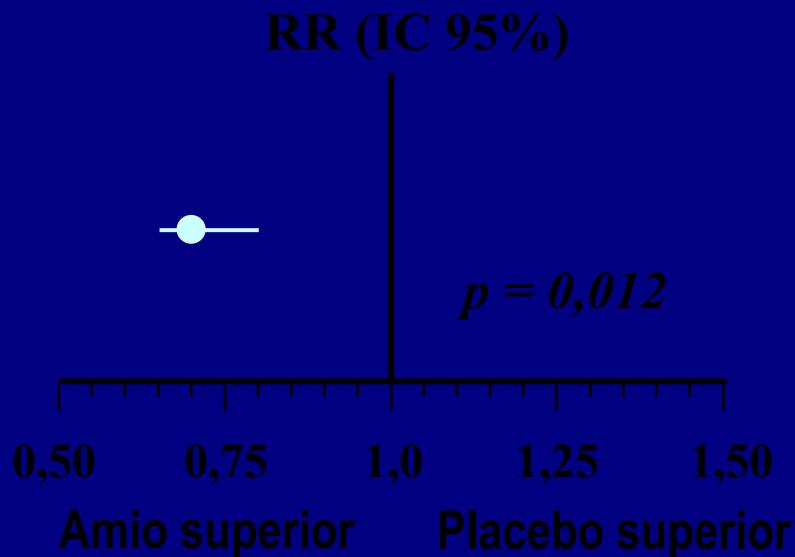
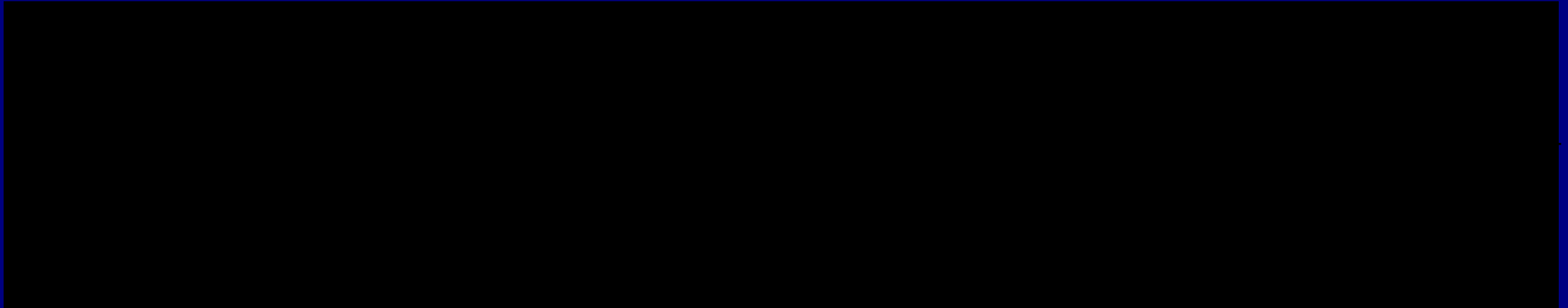
Amiodarona vs placebo na TVNS da CCC

- Risco = taxa de eventos (eventos \rightarrow número total no grupo)
- Risco Relativo = relação de risco entre dois grupos
- Redução Relativa do Risco = $1 - \text{Risco Relativo}$
- Redução Absoluta do Risco = diferença absoluta entre os riscos



Representação Gráfica da Dimensão e da Exatidão do Efeito do Tratamento

Amiodarona vs placebo na TVNS da CCC





Estudo Sobre Tratamento: Expressando os Resultados

- 1 Significância estatística: *valor de p*
- 1 Dimensão do efeito do tratamento: *risco relativo, redução relativa do risco, redução absoluta do risco*
- 1 Precisão da estimativa do efeito do tratamento: *intervalo de confiança*



The Principle of Uncertainty (1927)

- “There are certain theoretical limits on our ability to make scientific measurements”
- “Physics, in the very nature of things, is unable to make more than statistical predictions”

Werner von Heisenberg - (1901-1976)

Precisão da Estimativa do Efeito do Tratamento

$$IC\ 95\% = p \pm 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}}$$

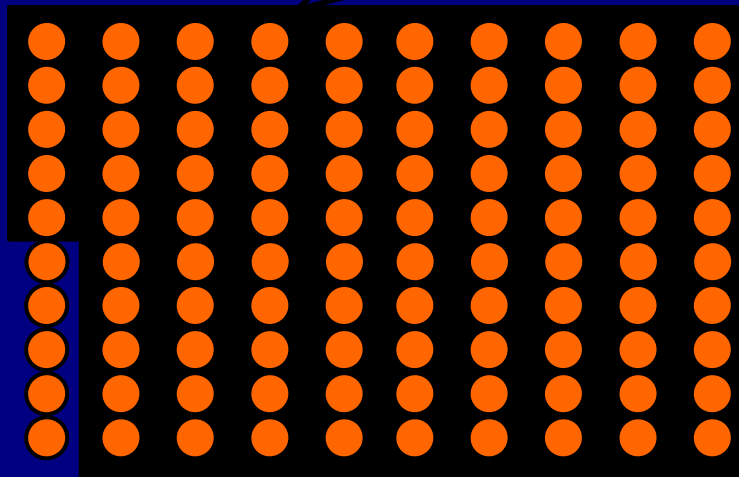
Óbitos (2a)

Risco Relativo
(IC 95%)

Redução Relativa
do Risco (IC 95%)

<u>Amiodarona</u>	70/1.000 (7%)	0,70	30%
<u>Placebo</u>	100/1.000 (10%)	(0,65 - 0,80)	(20% - 35%)

IC 95% calculado através de fórmula



IC 95%

Intervalo que contém o real efeito clínico da intervenção sob investigação em 95 das vezes se o experimento fosse repetido 100 vezes



Estudo Sobre Tratamento: Expressando os Resultados

- ▮ Significância estatística: *valor de p*
- ▮ Dimensão do efeito do tratamento: *risco relativo, redução relativa do risco, redução absoluta do risco*
- ▮ Precisão da estimativa do efeito do tratamento: *intervalo de confiança*
- ▮ Relevância clínica: *NNT (nº necessário para tratar para se prevenir 1 evento)*

Relevância Clínica

[Redacted]

Mortalidade

Redução Absoluta
do Risco

Placebo Amiodarona

10%

7%

3%

[Redacted]

*Tratando-se 33 pacientes com CCC e TVNS por 2 anos,
previne-se 1 óbito com a amiodarona*

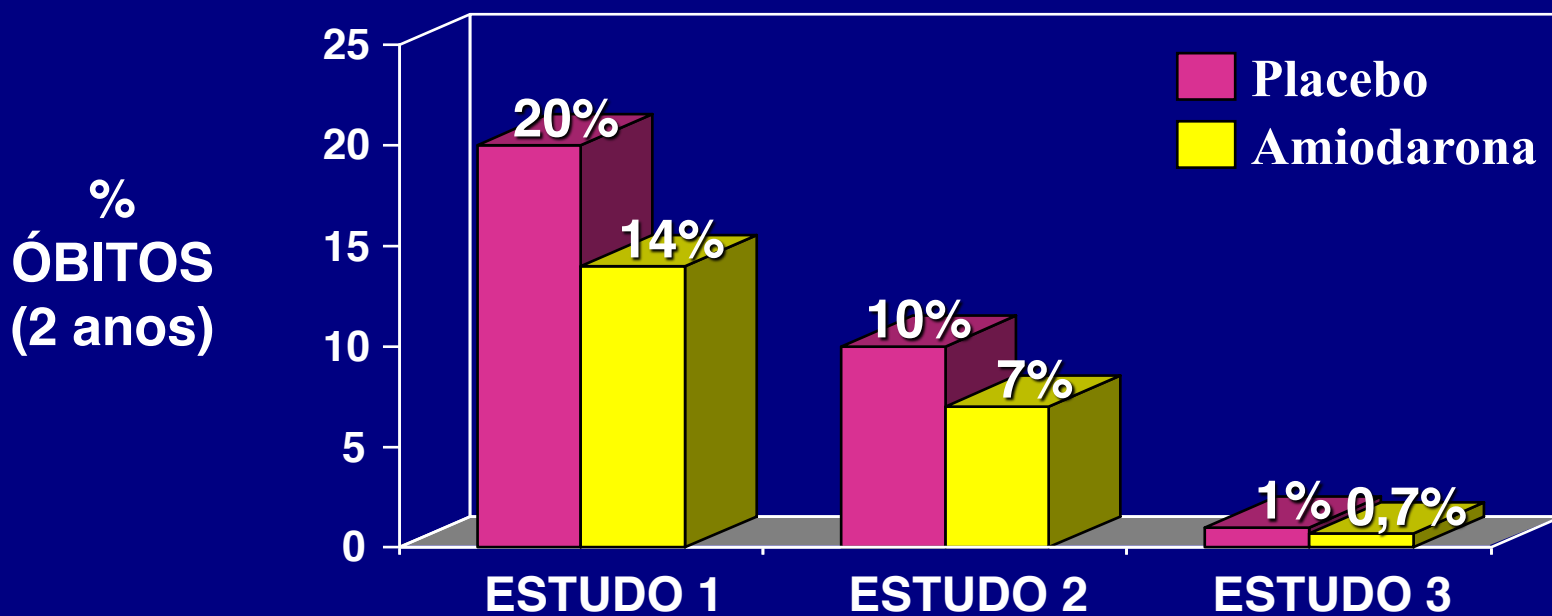


EXPRESSANDOR O BENEFÍCIO CLÍNICO

RRR = redução relativa de risco

RAR = redução absoluta de risco

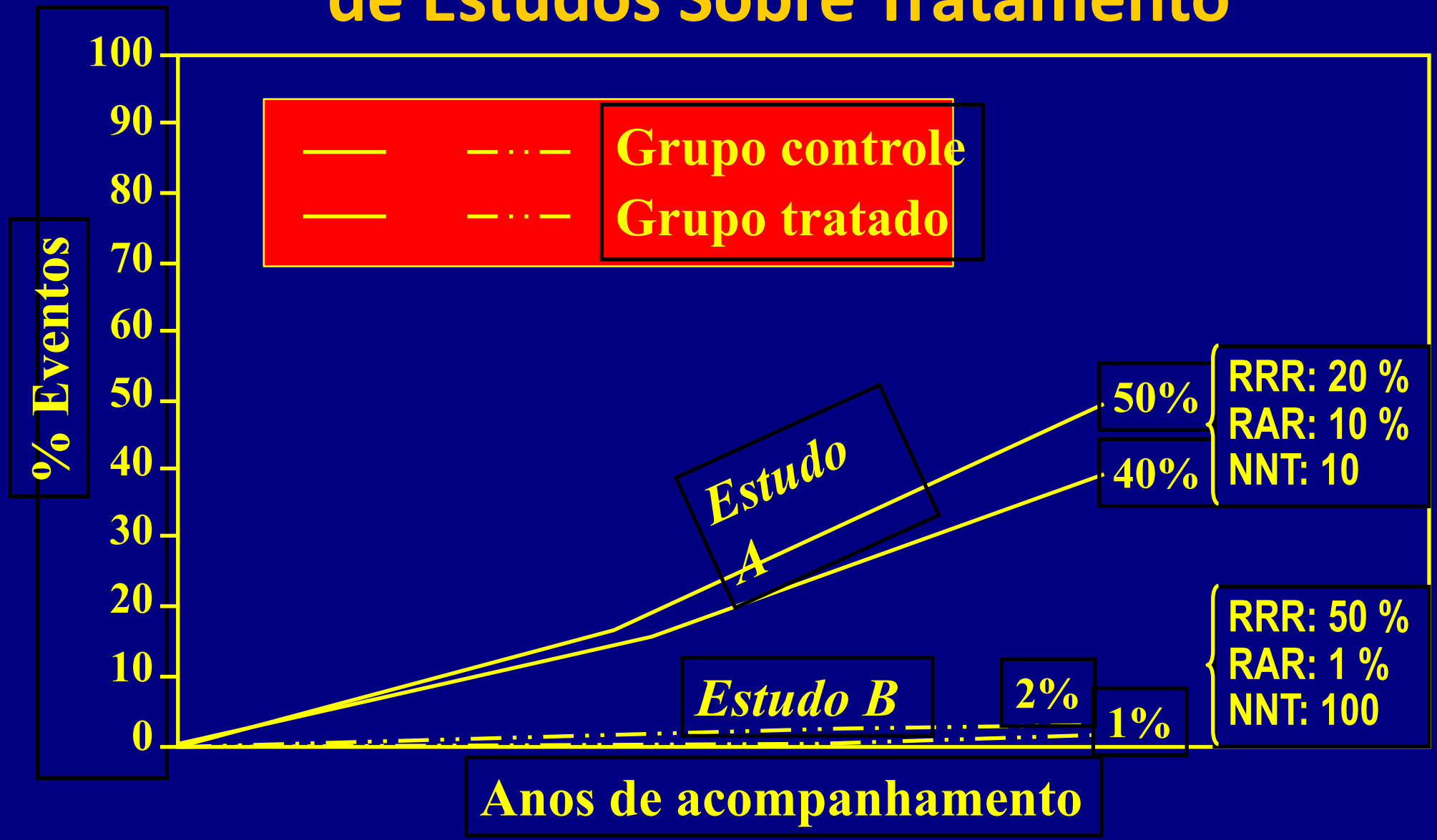
NNT = nº necessário para tratar para se prevenir um evento (100/RAR)



RRR:	30%	30%	30%
RAR:	6%	3%	0,3%
NNT:	17	33	333



Expressando os Resultados de Estudos Sobre Tratamento





Estudo Sobre Tratamento: Expressando os Resultados

- Significância estatística: *valor de p*
- Dimensão do efeito do tratamento: *risco relativo, redução relativa do risco, redução absoluta do risco*
- Precisão da estimativa do efeito do tratamento: *intervalo de confiança*
- Relevância clínica: *NNT (nº necessário para tratar para se prevenir 1 evento)*
- Análise de custo-efetividade: *\$/YLS (custo/ano de vida ganho)*



CLASSES DE RECOMENDAÇÃO

Condutas Médicas

ROBERTO

I IIa IIb III

I – Conduta para a qual existe evidência conclusiva, ou, na sua ausência, consenso de que é segura e útil/eficaz

II - Há evidência inconclusiva e/ou divergência de opiniões.

- Classe IIa

Peso de evidência/opinião a favor do procedimento (maioria aprova)

- Classe IIb

Evidência menos bem estabelecida: sem predomínio a favor

III - Evidências e/ou consenso de: não é útil/eficaz, ou é prejudicial.

I: Deve-se adotar, salvo condições excepcionais

IIa: Pode-se *geralmente* adotar

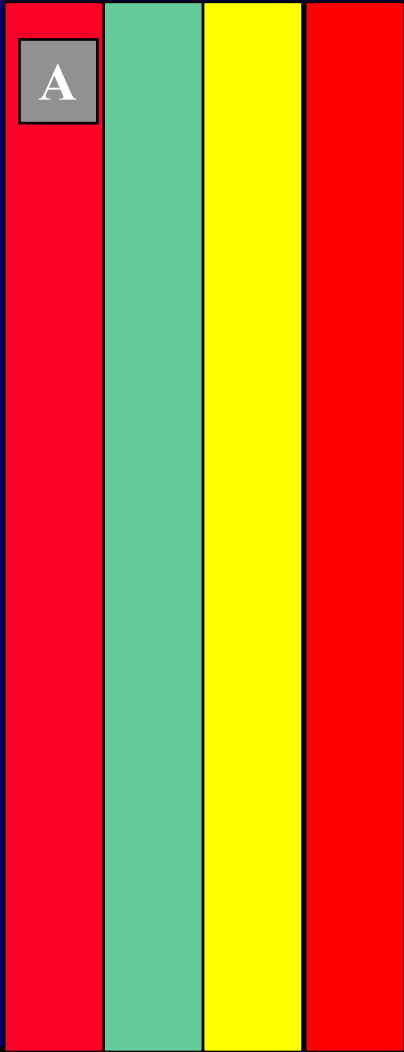
IIb: Pode-se, mas *geralmente não se deve* adotar

III: Deve-se contraindicar



NÍVEIS DE EVIDÊNCIA SUPORTANDO RECOMENDAÇÕES

I IIa IIb III



A: embasada em múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes, e/ou de meta-análise robusta

B-R embasada em estudos randomizados insuficientes (apenas um ou de pequeno porte)

B-NR apenas em estudos observacionais

C: embasada apenas em opiniões consensuais de especialistas



A Hierarquia das Evidências

Seleção
Aferição
Confusão
Intervenção
Seguimento
Análise
Interpretação
Publicação

Viéses

M-A de ECRs ?

ECR (s)

ECR (s)

MBE

Estudos de coorte e registros
Estudos de casos e controles
Estudos transversais (prevalência)

Estudos ecológicos
Estudos de séries de casos

Estudos *in vitro* - Pesquisas em animais
Experiência pessoal, relato de caso clínico

Aumento da acuidade científica



FATOR DE RISCO

DEFINIÇÃO

- Fator que esteja associado com a probabilidade de ocorrência de determinada doença em período temporal variável, mesmo sem relação de causa e efeito comprovada.
- Elemento mensurável, potencialmente ligado à doença, com forte valor preditivo, significativo e independente quanto ao evento futuro.



Medicine is a science of uncertainty
and an art of probability.

William Osler
(1849 – 1919)

