

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE INTERVENÇÃO

Profa. Dra. Trícia Maria Ferreira de Sousa Oliveira

Pirassununga
2020

1

Estudos de intervenção

- Também denominados como estudos experimentais.
- O termo “experimento verdadeiro” é reservado para os ensaios clínicos randomizados controlados.
- O pesquisador manipula o fator de exposição, ou seja, a intervenção.
- A intervenção pode ser uma ação profilática ou terapêutica.
- O objetivo é investigar os efeitos dessa ação.

2

Tipos de estudos de intervenção

- ENSAIOS CLÍNICOS (*clinical trials*)
 - Têm como unidade de análise os indivíduos doentes.
 - Eminentemente terapêuticos.
 - Ex.: avaliação da eficácia do uso da dexametasona em meningites bacterianas; avaliação do uso de vitamina D na prevenção de hipocalcemia neonatal.
- ENSAIOS DE COMUNIDADE (*community trials*)
 - Têm como unidade de análise uma comunidade inteira.
 - Predominantemente profiláticos.
 - Ex.: avaliação dos efeitos da fluoretação da água na redução da incidência de cáries.

3

Ensaio Clínico

- PLANEJADOS
 - Objetivos definidos.
 - Hipótese considerando os resultados desejados, tempo, custos e possíveis dificuldades.
- PROSPECTIVOS
 - Equivalente a estudos de coorte.
 - Mas envolvem pacientes com uma condição de interesse (DOENTES).

4

Ensaio Clínicos

- Subdivididos em dois ou mais grupos:
 - Grupo de indivíduos submetidos a um determinada intervenção:
 - drogas novas.
 - outras modalidade terapêuticas.
 - técnicas cirúrgicas inovadoras.
 - Grupo controle:
 - Placebo
 - Intervenção clássica
 - Nenhuma intervenção
- Avalia-se o **DESFECHO** da doença, elucidando-se qual modalidade de tratamento é mais eficaz.
- Utilidade do estudo: benefício para futuros pacientes com uma mesma condição de saúde.

5

Questões éticas

- Protocolos científicos não sejam conflitantes aos interesses dos pacientes.
- Todos os tratamentos devem ser igualmente aceitáveis, considerando-se o conhecimento atual.
- Nenhum indivíduo possa ser restringido ao acesso de qualquer outro tratamento.
- Não pode haver erros na aplicação do protocolo.
- Planejamento da análise estatística é muito importante.
- Responsabilidades administrativas e sigilo das identidades são cruciais.

6

Fases dos ensaios clínicos

- Antes de tudo: **ensaios pré-clínicos!!!**
 - síntese de novas drogas.
 - estudos em animais.
- Estima-se que 1 em cada 10.000 drogas sintetizadas atinge a fase de estudos clínicos.
- 20% passam nos testes de ensaios clínicos e são comercializadas.



7

Fases dos ensaios clínicos

- **FASE I:** Farmacologia clínica e toxicidade.
 - Objetivo: avaliar a segurança da droga.
 - População do estudo: voluntários saudáveis.
 - Resultados: estudo do metabolismo da droga, biodisponibilidade e dosagens.
- **FASE II:** Investigação clínica inicial para avaliação da eficácia do tratamento.
 - Objetivo: avaliar através de estudo de pequeno porte, o potencial de eficácia e segurança da droga em indivíduos que apresentem o problema para o qual a intervenção deverá ser utilizada.
 - População de estudos: voluntários doentes.
 - Resultados: eficácia da droga.

8

Fases dos ensaios clínicos

- **FASE III:** Avaliação do tratamento em larga escala (ensaios clínicos – epidemiológicos)
 - Objetivo: comparar a eficácia do novo tratamento com o tratamento padrão, envolvendo um número significativo de pacientes.
- **FASE IV:** Monitoramento pós-comercialização.
 - Objetivo: monitorar as reações adversas e avaliar os efeitos da droga a longo prazo quanto à morbidade e mortalidade.



9

Etapas de uma pesquisa (exemplo)

1. PROJETO DE PESQUISA
 - Plano de trabalho para verificar se a hipótese pode ser negada ou não (4 semanas).
2. PESQUISA-PILOTO
 - Teste dos instrumentos e procedimentos (4 semanas).
3. COLETA DE DADOS
 - Obtenção dos dados previstos (28 semanas).
4. ARMAZENAMENTO DOS DADOS
 - Controle de qualidade dos dados e arquivamento em planilhas eletrônicas (28 semanas, paralela a etapa 3)
5. TABULAÇÃO DOS DADOS
 - Seleção, tabulação e construção de gráficos (8 semanas).

10

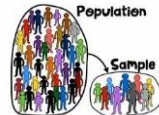
Etapas de uma pesquisa (exemplo)

6. ANÁLISE DOS DADOS
 - Análise estatística dos dados e apresentação dos resultados (4 semanas).
7. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS
 - Tentativa de evidenciar as relações expostas entre o fenômeno estudado e os fatores e; procurar dar um significado mais amplo às respostas, vinculando-as a outros conhecimentos (4 semanas).
8. RELATÓRIO FINAL
 - Exposição geral da pesquisa (12 semanas)
9. DIVULGAÇÃO
 - Elaboração do artigo original e do tema livre (8 semanas)

11

Seleção da população

- População de estudo:
 - Indivíduos doentes (certeza da presença do diagnóstico).
 - Definição da fase de evolução da doença.
- Tamanho da amostra depende:
 - Do objetivo do estudo.
 - Do desfecho (tipo de resultado e qual a frequência).
 - Dos resultados esperados (diferença nos resultados em relação ao tratamento padrão).



12

Seleção da população

- Parâmetro para minimizar o **erro tipo I (ou alfa)**: probabilidade de detectar uma diferença que na realidade não existe.
- utiliza-se em geral o nível de significância de 0,05



13

Seleção da população

- Parâmetro para minimizar o **erro tipo II (ou beta)**: probabilidade de não detectar uma diferença quando ela realmente existe.
- utiliza-se em geral o poder do estudo de 80%



14

Alocação ao tratamento

- **Randomização**: objetivo de reduzir o viés de seleção e redução de confusão. (tipos: simples, em bloco, pareada, estratificada).
- **Cego ou duplo-cego (até triplo-cego)**: objetivo de reduzir viés de aferição.
- **Uso de placebo**: também reduzir o viés de aferição.
- **Ensaio tipo cruzados (crossover trials)**: o mesmo indivíduo participa do grupo de intervenção e do grupo controle em momentos diferentes.

15

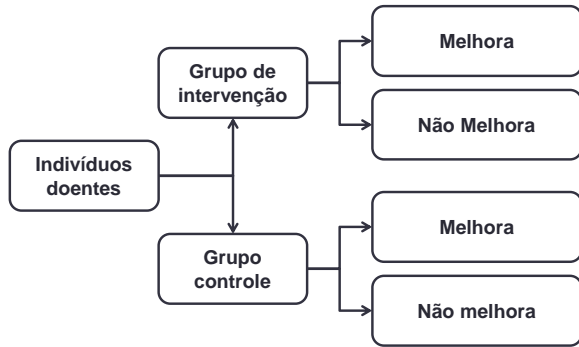
Acompanhamento

- Crterios de avaliação precisos e reprodutíveis e aplicados a todos os grupos de tratamento.
- Aderência ao tratamento e perdas de seguimento podem introduzir viés se diferentemente distribuídas entre o grupo tratado e controle.



16

Delineamento dos ensaios clínicos



17

Resultados esperados

Grupos	Evento de interesse	
	Presente	Ausente
Tratado	A	B
Controle	C	D

- **Risco relativo:** $RR = R_t / R_c$; onde,
 - R_t = Incidência do resultado entre o grupo de intervenção (tratado)
 - R_c = Incidência do resultado no grupo controle
- **Redução relativa do risco ou Eficácia:** $RRR = (1 - RR) \times 100$
- **Redução absoluta do risco:** $RAR = R_c - R_t$
- **Número de indivíduos que necessitam ser tratados** (*Number needed to treat*): $NNT = 1 / RAR$

18

Exemplo

- Efeito do tratamento por trombólise em pacientes com arritmias cardíacas até seis horas após o início dos sintomas de infarto agudo do miocárdio.

	Morreu	Não morreu
Tratado	1.352	13.086
Controle	1.773	12.613

- Risco dos tratados: $R_t = (1.352/14.438) \times 100 = 9,36\%$
- Risco dos controles: $R_c = (1.773/14.386) \times 100 = 12,32\%$
- Risco relativo: $RR = 9,36/12,32 = 0,76$
- Redução relativa do risco ou Eficácia: $RRR = (1 - 0,76) \times 100 = 24\%$
- Redução absoluta do risco: $RAR = 12,32 - 9,36 = 2,96\%$
- Número necessário de pacientes tratados: $NNT = 1/0,029 = 34$

19

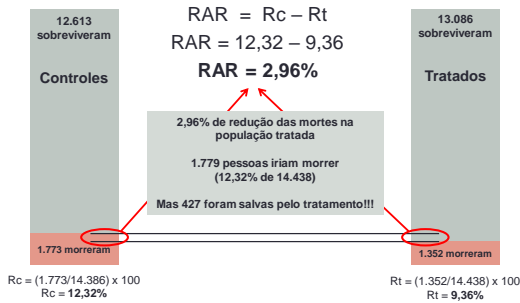
Interpretação

- **Risco relativo (RR)**
 - $RR = 1$: o tratamento **não tem relação** com melhora ou piora do quadro
 - $RR < 1$: o tratamento é **fator de proteção**, ou seja, melhora o quadro dos afetados.
 - $RR > 1$: o tratamento **não é fator de proteção** e ainda piora o quadro dos afetados
- Neste caso o resultado foi $RR = 0,76$, portanto, o tratamento é um fator de proteção!
- **Redução de risco relativo (RRR) ou Eficácia**
 - Quanto o tratamento diminuiu o risco do agravamento se manter, ou seja, o quanto o tratamento foi eficaz
- Expressa-se em porcentagem: **o tratamento teve eficácia de 24% ou reduziu o Risco relativo em 24%**

20

Interpretação

Redução absoluta do risco (RAR)



21

Interpretação

Número de indivíduos que necessitam ser tratados (Number needed to treat)

- quantos indivíduos necessitam ser tratados para que 1 indivíduo seja curado

$$NNT = 1 / RAR$$

$$NNT = 1 / 0,029$$

$$NNT = 34$$

É preciso tratar 34 pacientes para que 1 tenha o efeito benéfico

A cada 34 pacientes, 1 é salvo!

22

ESTUDOS ECOLÓGICOS

Estudos ecológicos

- São estudos em que a unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas ou animais, que geralmente pertence a uma área geográfica definida (cidade, estado, país).
- Podem utilizar bases de dados de grandes populações:
 - SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade.
 - SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.
 - IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

23

24

Objetivos

- Gerar hipóteses etiológicas para a ocorrência de alguma doença.
- Testar hipóteses etiológicas.
- Avaliar a efetividade de intervenções na população.

25

Vantagens

- Rápidos e baratos:
 - Utilizam dados já existentes (SIM, SINASC, etc.).
 - Mede exposições para um grande nº de indivíduos.
- Podem avaliar efeitos contextuais (poluição, clima, etc.).
- Geram novas hipóteses.
- Testam rapidamente novas hipóteses:
 - Diminuição de acidentes fatais no trânsito após lei obrigando uso do cinto de segurança.

26

Desvantagens

- Não é possível associar exposição e doença no nível individual.
- Dificuldade de controlar fatores de confusão.
- As exposições são medidas médias da população e não valores individuais reais.
- Utilizam dados secundários:
 - Baixa qualidade.
 - Poucas informações.

27

Estudos ecológicos

- Estudo de grupos, estudo de agregados, estudo de conglomerados, estudo estatístico ou estudo comunitário.
- Procuram avaliar como os contextos social e ambiental podem afetar a saúde de grupos populacionais.
- Não se sabe se um indivíduo em particular é doente ou foi exposto ao fator:
 - apenas as informações globais são disponíveis.
 - todas as variáveis são medidas agrupadas.

28

Análise

Análise no nível individual			
	Doente	Sadio	
Exp	a	b	a+b
NExp	c	d	c+d
	a+c	b+d	n

Análise Ecológica			
	Doente	Sadio	
Exp	?	?	e1
NExp	?	?	e0
	m1	m0	n

29

Análise

- Conhecemos o número total de indivíduos expostos (e1) e o número total de casos (m1), mas não o número de casos expostos (a).
- Na análise ecológica, a variável independente (x) é a proporção de indivíduos expostos dentro do grupo (e1/n), e a variável dependente (y) é a taxa ou risco da doença (m1/n).

$$x = \frac{e1}{n} \quad y = \frac{m1}{n}$$

30

Análise

- A interpretação é sempre populacional.
- O erro de se interpretar resultados ecológicos como individuais chama-se FALÁCIA ECOLÓGICA.



31

Inferências

- Inferências biológicas sobre os efeitos de uma exposição no risco individual de adoecer: estudos transversais, coortes, caso-controle.
- Inferências ecológicas sobre o efeito do nível de exposição médio nas taxas de doenças em grupos populacionais: estudos ecológicos.

32

Inferências

- Inferência causal dos estudos analíticos de séries temporais pode apresentar dois problemas:
 - Critérios diagnósticos e de classificação das doenças podem se modificar no tempo.
 - Doença com grande período de latência/indução entre a exposição ao fator de risco e a sua detecção pode dificultar a avaliação entre a associação deste fator e a ocorrência da doença.



33

Tipos de variáveis utilizadas

- Medidas agregadas: construídas a partir da agregação de medidas individuais.
 - Ex.: proporção de tabagistas em São Paulo, renda familiar média.
- Medidas ambientais: são as características físicas do lugar onde a população reside ou trabalha.
 - Ex.: nível de poluição do ar, altitude, incidência solar.
- Medidas globais: são atributos de grupos, organizações ou locais para os quais não existem análises individuais.
 - Ex.: densidade demográfica, existência de um certo sistema de saúde.

34

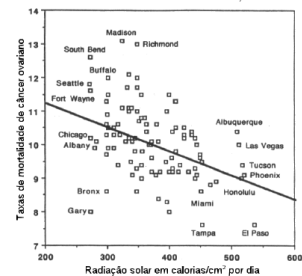
Tipos de desenho

- **Desenhos de múltiplos grupos**
 - Estudo exploratório: comparação de taxas de doença entre regiões durante o mesmo período → identificar padrões espaciais → possível etiologia ambiental ou genética. Frequentemente, pode conter dois tipos de problemas:
 - a) Regiões com poucos casos → grande variabilidade na taxa da doença.
 - b) Regiões vizinhas tendem a ser mais semelhantes do que regiões mais distantes → autocorrelação espacial.
 - Estudo analítico: avalia a associação entre o nível de exposição médio e a taxa de doença entre diferentes grupos → estudo ecológico mais comum.

35

Estudo analítico de desenho de múltiplos grupos

Taxa de mortalidade* de câncer ovariano ajustada por idade em mulheres* de 100 cidades dos EUA, 1979-1988



*por 100.000 mulheres, from idade maior ou igual a 35 anos

36

Tipos de desenho

- Desenho de séries temporais
 - Estudo exploratório:** avalia a evolução das taxas de doença ao longo do tempo em uma determinada população geograficamente definida → utilizado para prever tendências futuras da doença ou avaliar o impacto de uma intervenção populacional.



37

Tipos de desenho

- Desenho de séries temporais
 - Estudo analítico:** avalia a associação entre as mudanças no tempo do nível médio de uma exposição e das taxas de doença em uma população geograficamente definida.



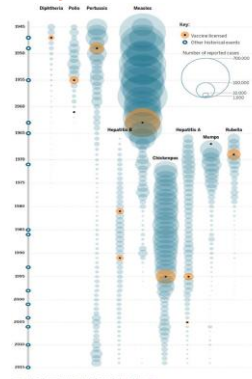
38

Tipos de desenho

- Desenho mistos
 - Estudo exploratório:** combina as características básicas dos estudos exploratórios de múltiplos grupos e de séries temporais → avalia a evolução temporal das taxas de uma doença em diferentes grupos populacionais.
 - Estudo analítico:** avalia a associação entre as mudanças no tempo do nível de exposição média e das taxas de doença entre diferentes grupos populacionais → potencializa a interpretação dos efeitos estimados → analisa simultaneamente as mudanças no nível de exposição médio e nas taxas de doença em função do tempo dentro de grupos e as diferenças entre os grupos.

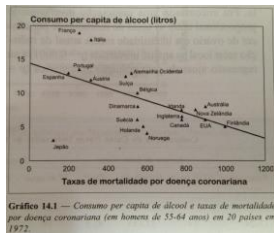
39

VACINAÇÃO E INCIDÊNCIA DE DOENÇAS



40

Exercício 1



- a) O gráfico sugere uma correlação entre mortalidade por doença coronariana e consumo de álcool? Justifique.
- b) Cite um possível problema que poderia confundir a conclusão acima.
- c) Algum país apresenta comportamento atípico? Justifique.

LaPorte R. E. et al. The relation of alcohol to coronary heart disease and mortality: implications for public health policy. *J. Public Health Policy* 1(3):198-223, 1980

41

Exercício 2

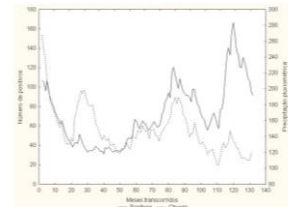


Fig. 1 - Dados abstratos do número de exames positivos para *Leptospira* spp. em homens e do índice pluviométrico ao longo dos 132 meses para Estado do Rio Grande do Sul, 1996 a 2006.

- a) O gráfico sugere alguma correlação? Qual e justifique.
- b) É possível determinar imediatamente o período do ano com maior risco pela análise do gráfico? Que sugestão pode ser oferecida para melhorar a interpretação?

Mesquita et al. Análise de série temporal para avaliação do perfil sorológico da *Leptospira* bovina no estado do Rio Grande do Sul de 1996 a 2006. *Arq. Inst. Biol.*, v.77, n.3, p.361-387, 2010.

42

Exercício 3

Uma vacina contra a gripe foi testada em um grupo de 150 voluntários. Dos 100 indivíduos que receberam a vacina, 4 tiveram a doença e dos 50 que receberam o placebo, 8 tiveram gripe durante o período de seguimento.

Qual é a eficácia da vacina? Demonstre todos os passos para chegar a conclusão.

43

Exercício 4

A tabela a seguir apresenta dados de um ensaio clínico randomizado para investigar a efetividade de uma nova droga para redução de mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio (IAM).

Características dos pacientes			
Variáveis	Categorias	Placebo (n = 697)	Nova droga (n = 698)
Sexo	Homens	76,2%	75,5%
	Mulheres	23,8%	24,4%
Idade	< 65 anos de idade	65,0%	66,5%
	De 65 a 74 anos de idade	35,0%	33,5%
História Clínica	IAM prévio	22,7%	21,2%
	Angina pectoris	34,7%	35,7%
	Hipertensão	29,7%	29,1%
Sinais clínicos à internação	Frequência cardíaca > 100 bpm	6,2%	5,9%
	PA sistólica < 100 mmHg	4,0%	4,1%

44

Exercício 4

- a) O procedimento de randomização foi eficiente? Justifique e comente a importância do procedimento.
- b) Qual medida de frequência que deveria ser calculada neste estudo? Calcule-a para cada grupo, sabendo que houve 62 mortes no grupo "placebo" e 40 mortes no grupo "nova droga" no período de 90 dias após o infarto.
- c) Qual medida de associação deveria ser calculada neste estudo? Calcule-a e explique seu significado.

Obrigada!!!!