Epidemiologia clínica

Pedro Emmanuel Brasil

Laboratório de Pesquisa em Imunização e Vigilância em Saúde

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

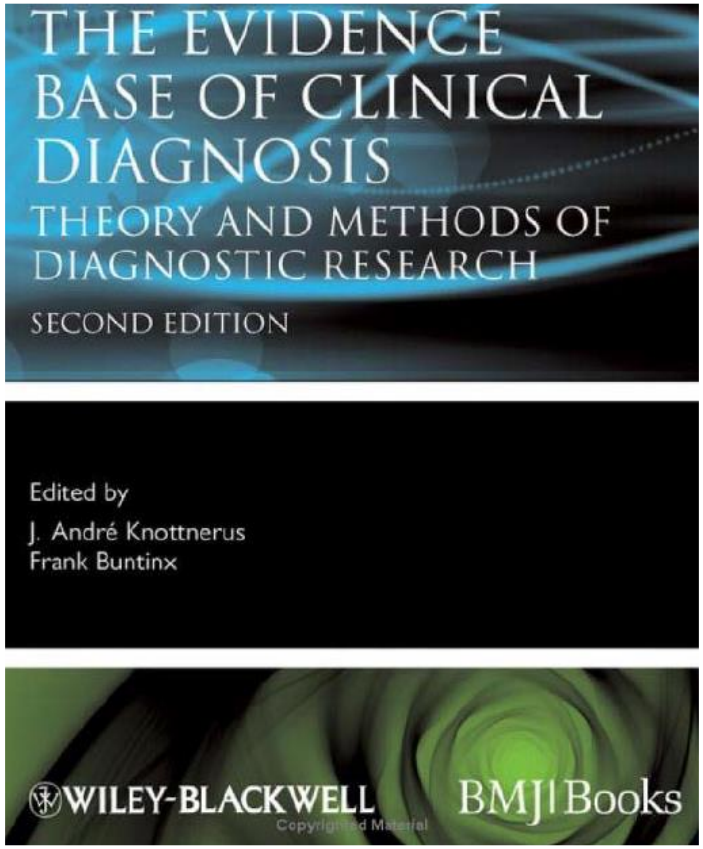
Fundação Oswaldo Cruz

2020

INI INI INI INI INI INI

Bibliografia adicional

- The evidence base of clinical diagnosis : theory and methods of diagnostic research / edited by J. André Knottnerus, Frank Buntinx. 2nd ed. ISBN 978-1-4051-5787-2



INI INI INI INI INI INI INI

Sessão 3

Delineamento e interpretação de estudos diagnósticos

INI INI INI INI INI INI

Objetivos da sessão

- Ao final da apresentação os alunos deverão ser capazes de compreender:
  - As etapas de desenvolvimento de testes diagnósticos e como caracterizá-las
  - Algumas características essenciais para que cada etapa seja considerada válida
  - Validação laboratorial e validação clínica são conceitos diferentes e que são incorporadas em diferentes etapas de desenvolvimento

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Os pacientes perguntam...
  - **O que eu tenho?**
  - Quanto tempo de vida eu tenho?
  - Qual o melhor tratamento?

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Problemas
  - Diagnóstico é o processo de determinar ou identificar possíveis doenças ou desordens da saúde.
  - Pesquisas de testes diagnósticos somente com sujeitos já classificados como doentes não tem resultados sobre o poder de discriminação entre doentes (doença 1) e não doentes (doença 2).
  - Como saber a capacidade do teste de discriminar entre doentes e não doentes?

INI

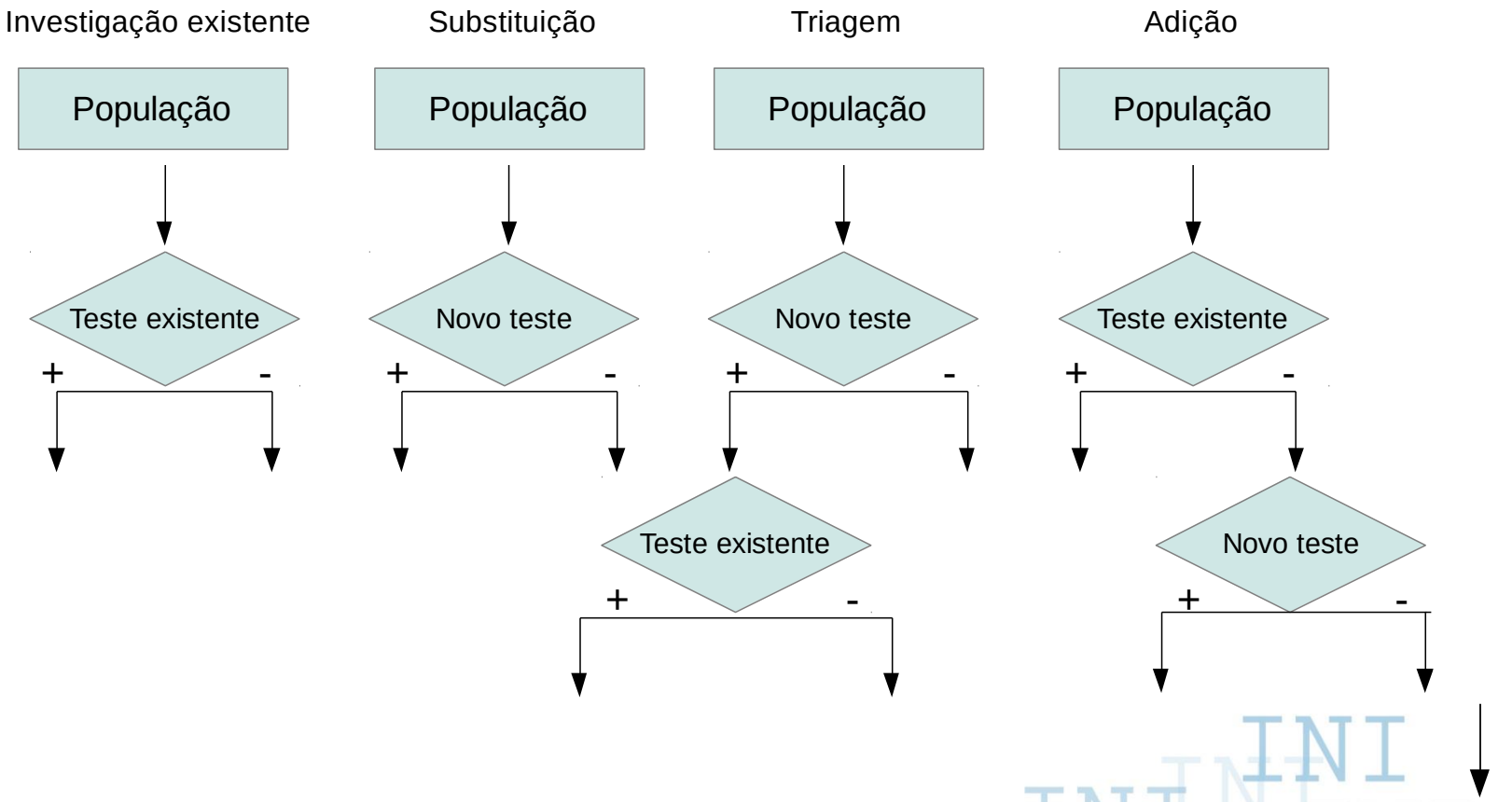
Pesquisa clínica em diagnóstico

- Considerações sobre investigações de testes:
  - Diagnóstico de uma doença?
  - Não há teste para o mesmo fim?
  - Teste novo será utilizado para substituir velho?
  - Teste novo será utilizado para triagem, antes do teste velho?
  - Teste novo será adicionado a investigação diagnóstica em série ou em paralelo?
  - Diagnóstico diferencial de doenças semelhantes?

INI INI INI INI INI INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- O testes podem ser utilizados para



Guyatt – User's guide to medical literature. 2008

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Os principais desafios no delineamento diagnóstico são:
  - Lidar com relações complexas
  - Definição do teste de referência (padrão ouro)
  - Desfechos não duros
  - Variabilidade e viés de observadores
  - Otimizar a relevância clínica
  - Tamanho amostra apropriado

INI

CIENTIRINHAS #3

CRIAÇÃO: QUADRINHORAMA.COM.BR + SCIENCEBLOGS.COM.BR/DRAGOESDEGARAGEM

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Escolher os delineamentos mais adequados dependem da pergunta inicial.
- Para implementação de resultados de pesquisa na prática médica (etapas de desenvolvimento):
  - análises de decisão clínica,
  - estudos de custo-efetividade,
  - avaliação da qualidade da atenção e
  - avaliação de tecnologias em saúde são importantes.
- Os delineamentos mais importantes para ajudar na decisão médica são os seccionais (ou transversais) – capacidade discriminativa - e os ensaios clínicos – avaliação da modificação do prognóstico pelo diagnóstico.

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação (Laboratorial vs. Clínica)
  - *"… a coleta e avaliação de dados, de um processo desde a etapa de **elaboração até a produção**, que estabelece evidência científica que o processo é capaz de fornecer **um produto** de qualidade de forma consistente."* (FDA)
  - *"**Validação laboratorial** é o processo empregado para confirmar que os dados e resultados de um teste laboratorial são consistentes, acurados e precisos."* (Validation and Compliance institute)
  - "***Validação laboratorial** é o processo de demonstração e confirmação das características de desempenho de um método analítico*". (AOAC)

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação laboratorial
  - Características de desempenho são qualidades funcionais e as medidas estatísticas do **grau de confiabilidade** exibida pelo método sob condições de operações especificadas:
  - Seletividade ou especificidade (impurezas)
    - Habilidade de distinguir o analito de outras substâncias.
  - Aplicabilidade
    - Intervalos aceitáveis de concentrações da operação
  - Reprodutibilidade
    - Viés na recuperação dos dados, ou variação dos resultados

https://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC_Docs/StandardsDevelopment/SLV_Guidelines_Dietary_Supplements.pdf ; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf

Thompson, M., Ellison, S. & Wood, R. (2009). Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry, 74(5), pp. 835-855. Retrieved 9 Aug. 2018, from doi:10.1351/pac200274050835

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação laboratorial
  - Linearidade
    - Relação linear entre os sinais e a concentração do analito em toda a amplitude do teste (transformações necessárias?)
  - Amplitude
    - Determinada pela linearidade, desempenho e confiabilidade em valores extremos do analito.
  - Acurácia (desempenho)
    - Por exemplo, aplicação do procedimento analítico a um analito de pureza conhecida.
  - Precisão
    - Variação dos resultados através da repetição ou reprodutibilidade inter-laboratórios.

https://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC_Docs/StandardsDevelopment/SLV_Guidelines_Dietary_Supplements.pdf ; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf

Thompson, M., Ellison, S. & Wood, R. (2009). Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry, 74(5), pp. 835-855. Retrieved 9 Aug. 2018, from doi:10.1351/pac200274050835

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação laboratorial
  - Sensibilidade analítica (limite de detecção)
    - O menor nível de uma substância que pode ser detectado por um método analítico.
  - Limite de quantificação
    - Estabelecimento de um valor mínimo no qual o analito pode ser quantificado com acurácia e precisão
  - Robustez
    - A confiabilidade da análise considerando variações intencionais nos parâmetros do método
  - Adequação
    - Testes baseados no conceito de que os equipamentos, os eletrônicos, as operações analíticas, as amostras constituem um sistema integral que podem ser avaliados como tal.

https://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC_Docs/StandardsDevelopment/SLV_Guidelines_Dietary_Supplements.pdf ;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf

Thompson, M., Ellison, S. & Wood, R. (2009). Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry, 74(5), pp. 835-855. Retrieved 9 Aug. 2018, from doi:10.1351/pac200274050835

Exemplo

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Oct. 1999, p. 3179–3186
0095-1137/99/$04.00+0
Copyright © 1999, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.
Vol. 37, No. 10

Multicenter Laboratory Validation of Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* against Classical Second-Line and Newer Antimicrobial Drugs by Using the Radiometric BACTEC 460 Technique and the Proportion Method with Solid Media

GABY E. PFYFFER,[1]* DONALD A. BONATO,[2] ADELEH EBRAHIMZADEH,[3] WENDY GROSS,[2] JACQUELINE HOTALING,[4] JOHN KORNBLUM,[3] ADALBERT LASZLO,[5] GLENN ROBERTS,[6] MAX SALFINGER,[4] FRANZISKA WITTWER,[1] AND SALMAN SIDDIQI[7]

INI INI INI INI INI INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação clínica
  - Unidade de interesse é o paciente.
  - Um teste validado é um teste que se conhece as medidas de classificação ou identificação corretas de um evento de interesse em pacientes (humanos no caso da medicina) e contribui com o processo de decisão do médico quanto ao diagnóstico, prognóstico e tratamento.
  - Acurácia (desempenho)
    - Habilidade do teste de discriminar entre os que tem e os que não tem uma condição de interesse.

Guyatt – User's guide to medical literature 3rd Ed ; Knottnerus – The evidence base clinical diagnosis 2009.

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação clínica
  - Sensibilidade
    - Capacidade do teste de identificar corretamente os sujeitos portadores da condição de interesse.
  - Especificidade
    - Capacidade do teste de identificar corretamente os sujeitos não portadores da condição de interesse.
  - Razão de verossimilhança positiva
    - É a razão da probabilidade de um teste se apresentar positivo em sujeitos com a condição e a probabilidade do teste se apresentar positivo em sujeitos sem a condição de interesse.
  - Razão de verossimilhança negativa
    - É a razão da probabilidade de um teste se apresentar negativo em sujeitos com a condição e a probabilidade do teste se apresentar negativo em sujeitos sem a condição de interesse.

Guyatt – User's guide to medical literature 3rd Ed ; Knottnerus – The evidence base clinical diagnosis 2009.

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação clínica
  - Razão de chance diagnóstica
    - Representa uma medida de geral de discriminação do teste onde o produto dos corretamente classificados é dividido pelo produto dos incorretamente classificados.
  - Índice J de Youden
    - Sensibilidade + Especificidade – 1
  - Área sob a curva ROC (receiver operating characteristics)
    - Medida (desenvolvida originalmente) para testes de escala contínua, em que para cada resultado do teste dentro da sua amplitude de resultados uma sensibilidade e especificidade é estimada e representada graficamente. A área sob esta representação é interpretada como uma medida geral de discriminação do teste.

Guyatt – User's guide to medical literature 3rd Ed ; Knottnerus – The evidence base clinical diagnosis 2009.

CIENTIRINHAS #7

CRIAÇÃO: QUADRINHORAMA.COM.BR + SCIENCEBLOGS.COM.BR/DRAGOESDEGARAGEM

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Conceito primordial
- Doença presente e identificada como presente – a
- Doença presente e identificada como ausente - b
- Doença ausente e identificada como como presente - c
- Doença ausente identificada como ausente – d
- Conceitos esseciais
- Doentes = a + b
- Não doentes = c + d

		Referência	
		+	-
Teste	+	a	c
	-	b	d

- Sensibilidade = capacidade do teste de identificar corretamente sujeitos doentes – a/(a + b)
- Especificidade = capacidade do teste de corretamente identificar sujeitos não doentes. - d/(c+d)
- Razão de verossimilhança = Se / 1-Sp
- Razão de verossimilhança negativa = 1 – Sp / Se

Guyatt – User's guide to medical literature 3rd Ed ; Knottnerus – The evidence base clinical diagnosis 2009.

Pesquisa clínica em diagnóstico

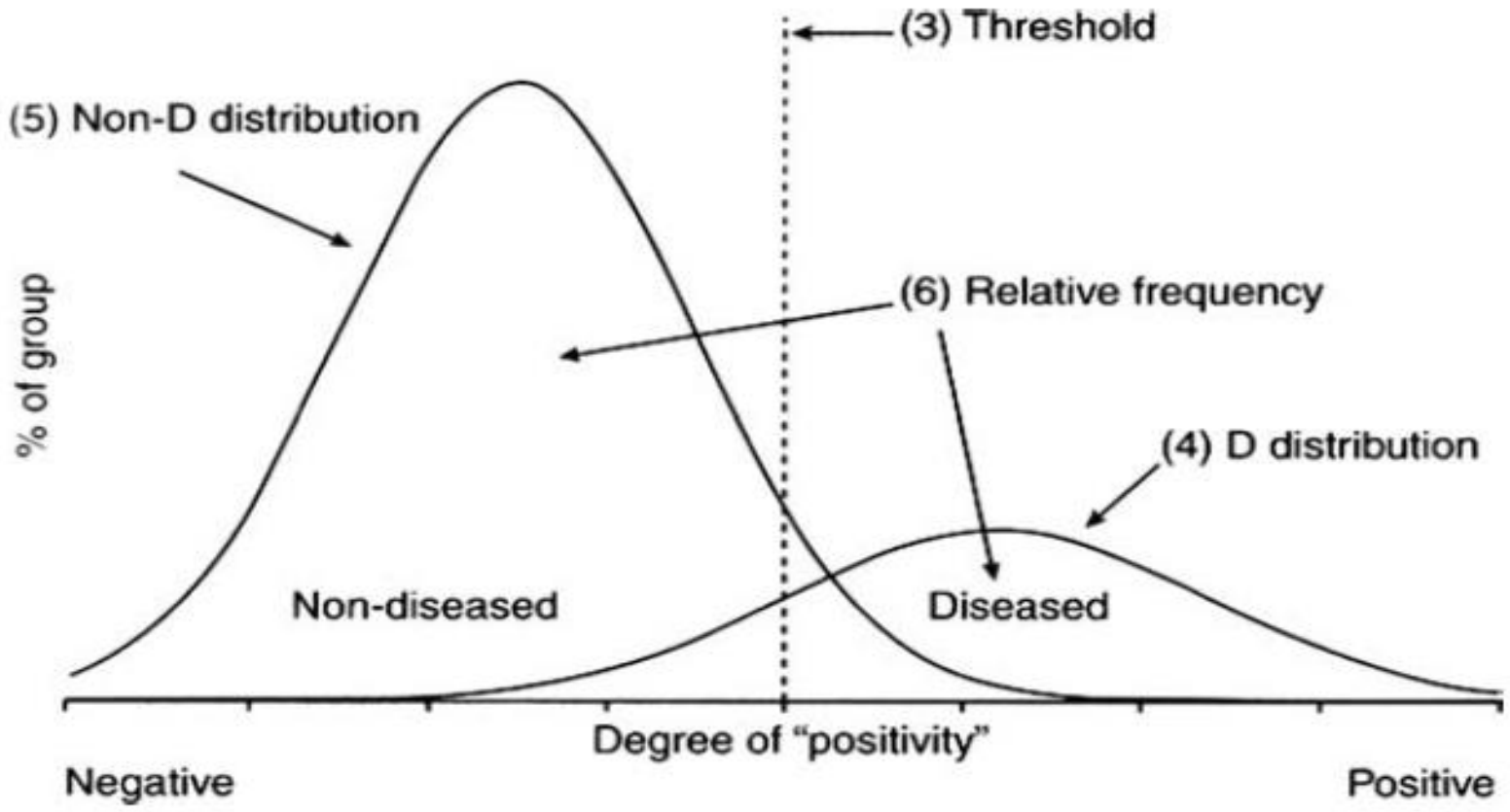
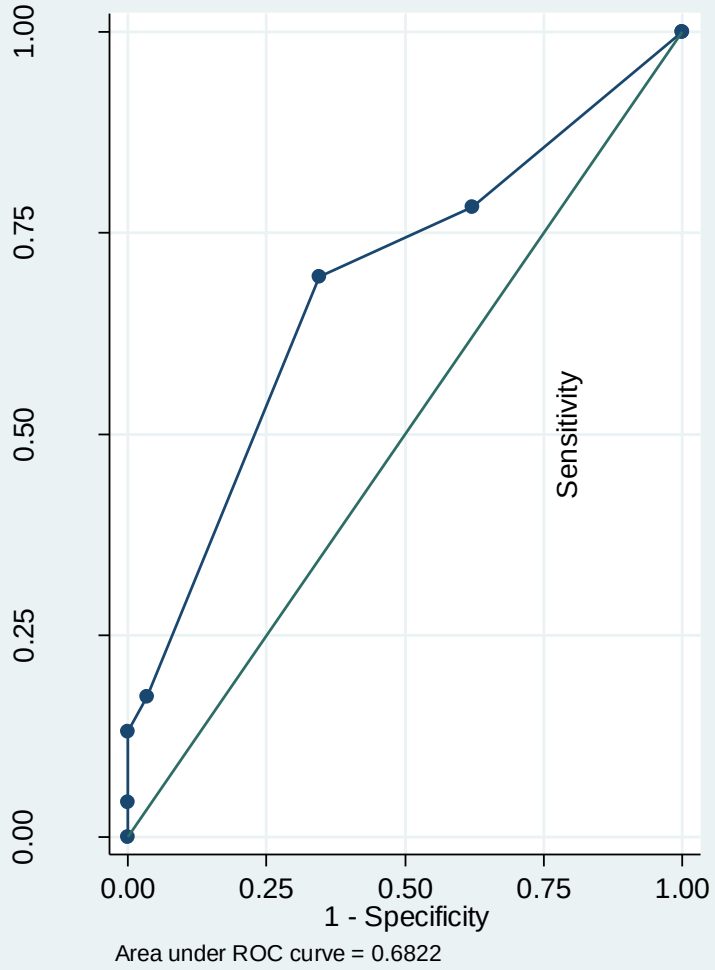
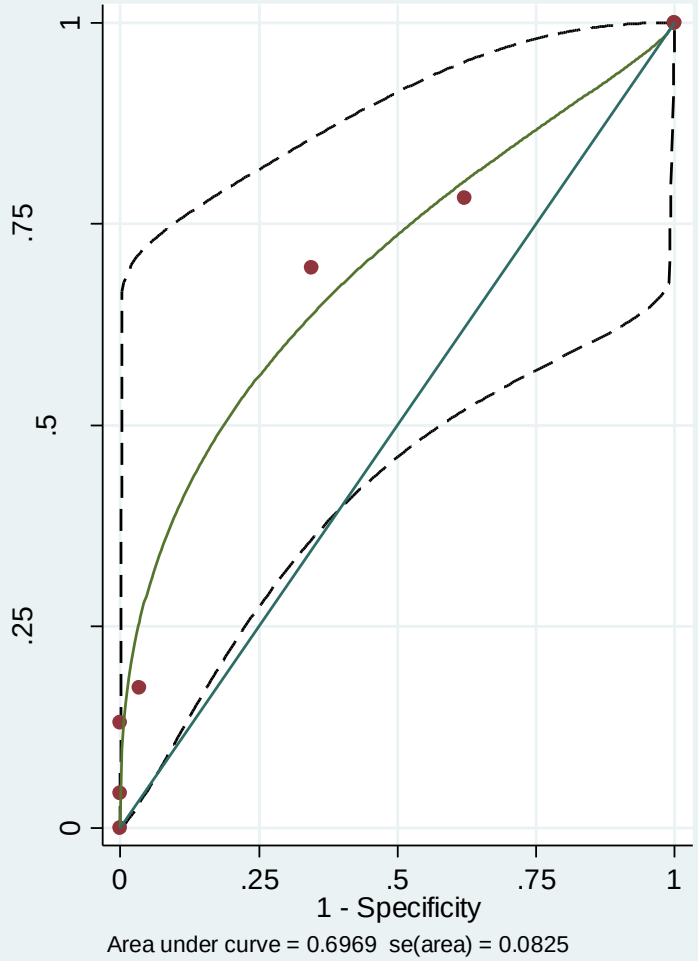


Figure 6.1 Distribution of test results in individuals with the disease of interest (D) and those without it (non-D). Numbers refer to assumptions for transferability of test results as explained in the text and Table 6.1.

Pesquisa clínica em diagnóstico





Dots are 1 to 5 positive tests for each sample.

Pesquisa clínica em diagnóstico

TABLE 12.1 QUESTIONS TO DETERMINE THE USEFULNESS OF A MEDICAL TEST, POSSIBLE DESIGNS TO ANSWER THEM, AND STATISTICS FOR REPORTING RESULTS

QUESTION	POSSIBLE DESIGNS	STATISTICS FOR RESULTS*
How reproducible is the test?	Studies of intra- and inter-observer and intra- and inter-laboratory variability	Proportion agreement, kappa, coefficient of variation, mean, and distribution of differences (avoid correlation coefficient)
How accurate is the test?	Cross-sectional, case–control, or cohort-type designs in which test result is compared with a gold standard	Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, receiver operating characteristic curves, and likelihood ratios
How often do test results affect clinical decisions?	Diagnostic yield studies, studies of pre- and posttest clinical decision making	Proportion abnormal, proportion with discrepant results, proportion of tests leading to changes in clinical decisions; cost per abnormal result or per decision change
What are the costs, risks, and acceptability of the test?	Prospective or retrospective studies	Mean costs, proportions experiencing adverse effects, proportions willing to undergo the test
Does doing the test improve clinical outcome or have adverse effects?	Randomized trials, cohort or case–control studies in which the predictor variable is receiving the test and the outcomes include morbidity, mortality, or costs related either to the disease or to its treatment	Risk ratios, odds ratios, hazard ratios, numbers needed to treat, rates and ratios of desirable and undesirable outcomes

*Most statistics in this table should be presented with confidence intervals.

INI

Confiabilidade e reprodutibilidade

Observado				
		Leitor 1		
Leitor 2		+	-	
	+	120	25	145
	-	30	275	305
		150	300	450

Esperado				
		Leitor 1		
Leitor 2		+	-	
	+	73,75	111,25	145
	-	113,75	151,25	305
		150	300	450

- O esperado de cada casela é a soma das marginais da casela dividido por 4.

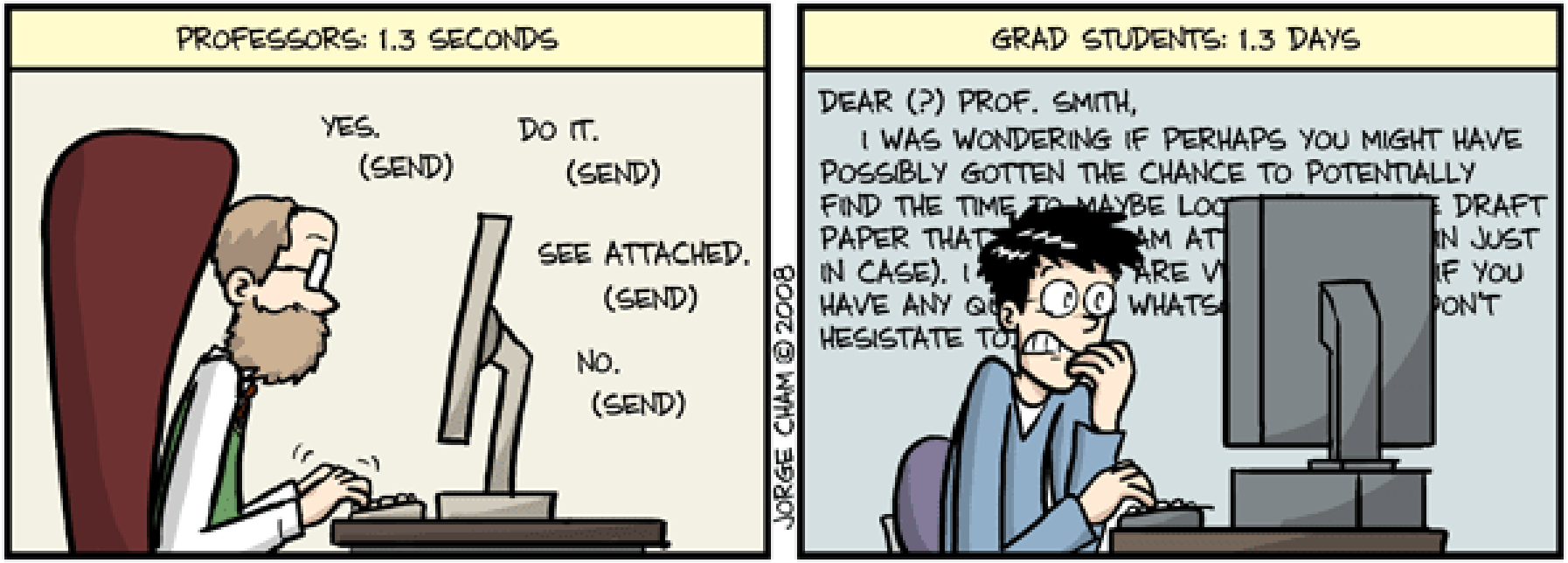
$$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Probabilidade de concordância do Observado =
(120 + 275) / 450 =
0,877

Probabilidade de concordância do Esperado =
(73,7 + 151,2) / 450 =
0,5

Kappa =
(0,877 – 0,5) / (1 – 0,5) =
0,755

AVERAGE TIME SPENT COMPOSING ONE E-MAIL



WWW.PHDCOMICS.COM

Fases de desenvolvimento

- Fase 1
  - Sujeitos com a condição de interesse possuem resultados diferentes dos que não tem a condição de interesse?
    - Confirmam inspirações em bases biológicas
    - Geralmente são fáceis e rápidos de conduzir
    - Excluem fases posteriores do desenvolvimentos se resultados não promissores
    - Utilizam amostras de conveniência ou sujeitos saudáveis com amostras muito doentes.

	Patients known to have the target disorder (LVD)	Normal controls
Average diagnostic test (BNP precursor) result (and its range)	493.5, range from 248.9 to 909	129.4, range from 53.6 to 159.7

BNP, B-type natriuretic peptide; LVD, left ventricular dysfunction.

Fases de desenvolvimento

*População assumida **doente.***
Pacientes formas clinicas graves
ou com formas típicas

*População assumida **não doente.***
Funcionários do laboratório,
estudantes, voluntários saudáveis
de outros estudos

Medidas de tendência central e dispersão dos analitos.

vs

Medidas de tendência central e dispersão dos analitos.

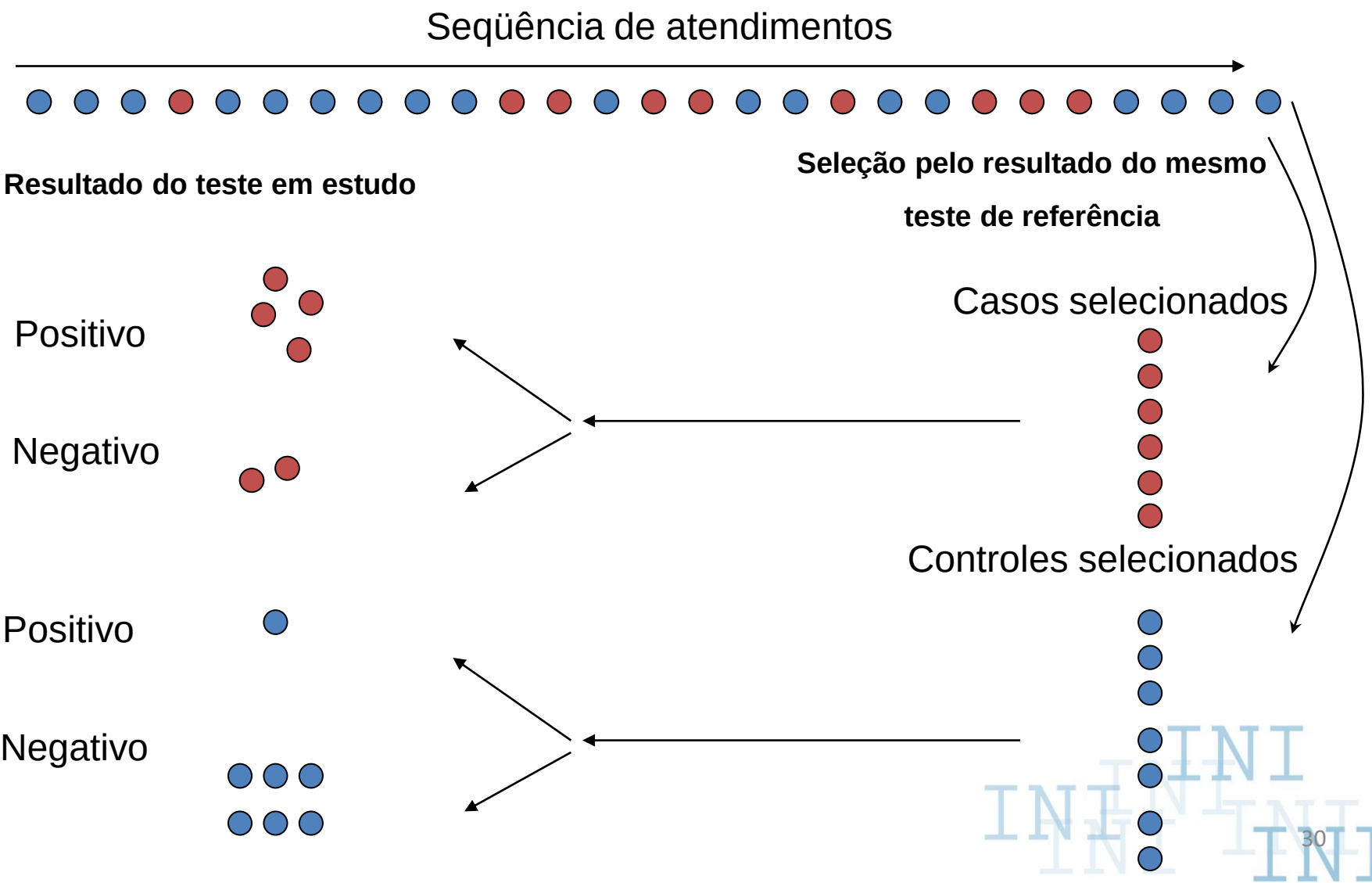
INI

Fases de desenvolvimento

- Fase 2
  - Pacientes com certos resultados possuem maior probabilidade de serem classificados portadores da condição de interesse?
    - Modifica a direção da interpretação em relação a fase 1 apesar de ocasionalmente poderem ser respondidas com os mesmos dados.
    - Pacientes são selecionados como casos e controles que foram submetidos ao mesmo teste de referência
    - Condições mais controladas possíveis
    - Usualmente exclui resultados inconclusivos ou incompletos
    - Usualmente resultados não validados em outra amostra independente
    - Cenário mais explanatório sem pretensões pragmáticas quanto a prática clínica ordinária

INI INI INI INI INI INI

Fases de desenvolvimento



Fases do desenvolvimento

	Patients known to have the target disorder (LVD)	Normal controls
High BNP	39	2
Normal BNP	1	25
Tests characteristics and their 95% intervals		
	Lower	Upper
Sensitivity = 98%	87%	100%
Specificity = 92%	77%	98%
Positive predictive value = 95%	84%	99%
Negative predictive value = 96%	81%	100%
Likelihood ratio for an abnormal test result = 13	3.5	50
Likelihood ratio for a normal test result = 0.03	0.0003	0.19

Fases do desenvolvimento

- Fase 3
  - Em pacientes sob suspeita da doença, o teste é capaz de discriminar entre os que tem, e os que não tem a condição de interesse?
    - Cenário na rotina clínica e mais pragmático
    - Pacientes consecutivos em que há suspeita da doença
    - Os aparatos e dispositivos são os mesmos utilizados na prática clinica
    - Podem utilizar o seguimento ou prova terapêutica como referência e ocasionalmente diferentes referências.
    - Incluem todos os pacientes independente de resultados perdidos ou inconclusivos.
    - Confirmação de resultados em uma segunda amostra independente é desejável

INI

Fases do desenvolvimento

- Fase 3:

Sequência de pacientes com suspeita da condição de interesse

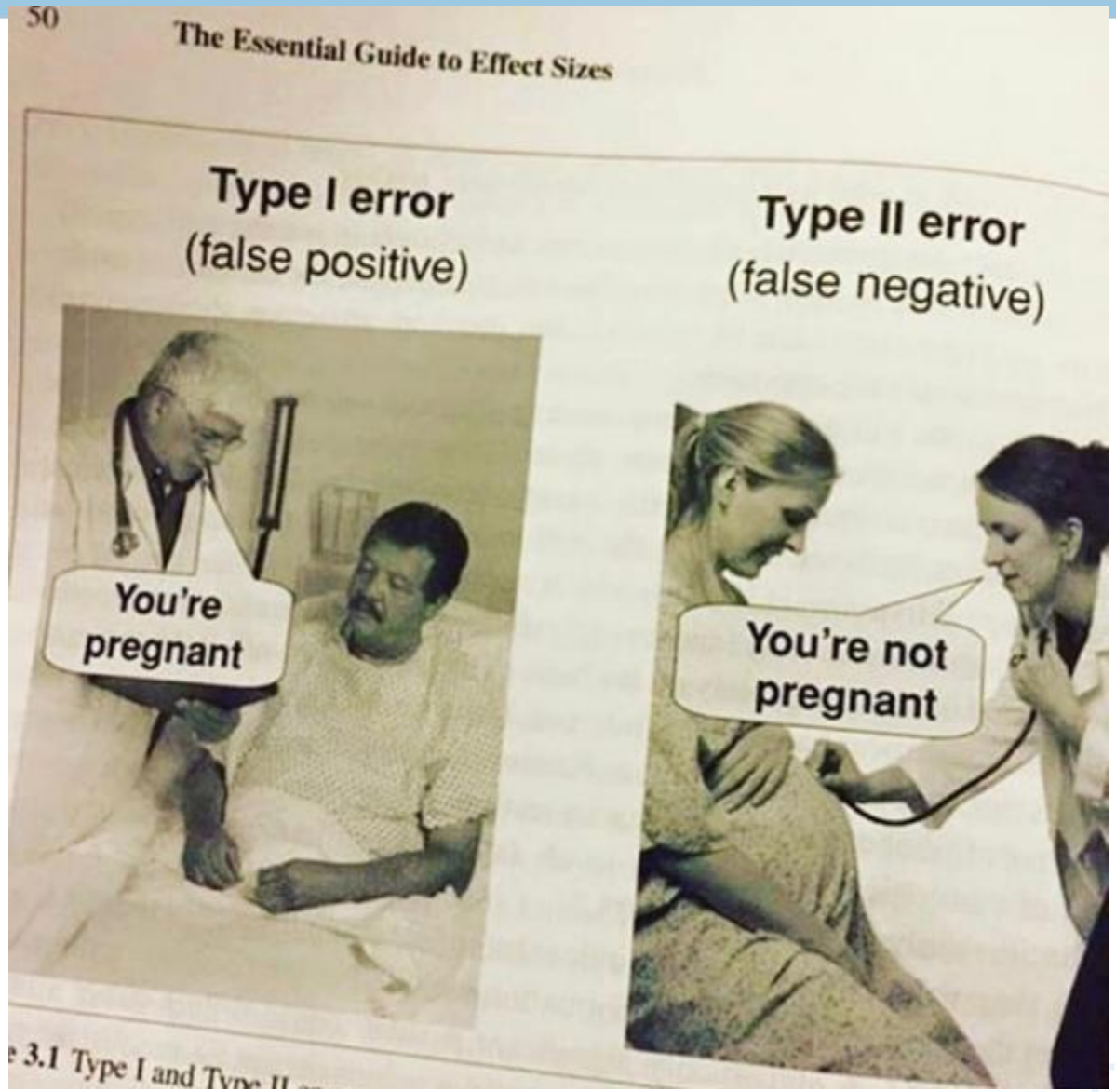
○○○○○○○○

Recrutamento →

Teste em estudo e referência executados preferencialmente simultaneamente de forma mascarada e independente. →

	R -	R +
T -	☺	☹
T +	☹	☺

INI



3.1 Type I and Type II

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 3: dados reais poderiam ser dispostos como:

	Reference standard		
The real study	Target disorder present	Lost, not performed, or indeterminate	Target disorder absent
Diagnostic test result			
Positive	*a*	*v*	*b*
Lost, not perfomed, or indeterminate	*w*	*x*	*y*
Negative	*c*	*z*	*d*

INI

Fases do desenvolvimento

- Fase 3:

	Patients with LVD on echocardiography	Patients with normal echos
High BNP (>17.9 pg/mL)	35	57
Normal BNP (<18 pg/mL)	5	29
Prevalence or pretest probability of LVD	40/126 = 32%	

Test characteristics and their 95% confidence intervals

	Lower	Upper
Sensitivity = 88%	74%	94%
Specificity = 34%	25%	44%
Positive predictive value = 38%	29%	48%
Negative predictive value = 85%	70%	94%
Likelihood ratio for an abnormal test result = 1.3	1.1	1.6
Likelihood ratio for a normal test result = 0.4	0.2	0.9

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Reconhecimento de padrões
  1. Avaliar e reconhecer condições
  2. Comparar probabilidades pós-testes com limites de decisão

- Racionalidade probabilistica do diagnóstico
  1. Avaliação clínica gera probabilidades pré-teste
  2. Nova informação gera probabilidade pós-teste
  3. Comparação de probabilidade com limites

INI INI INI INI INI INI

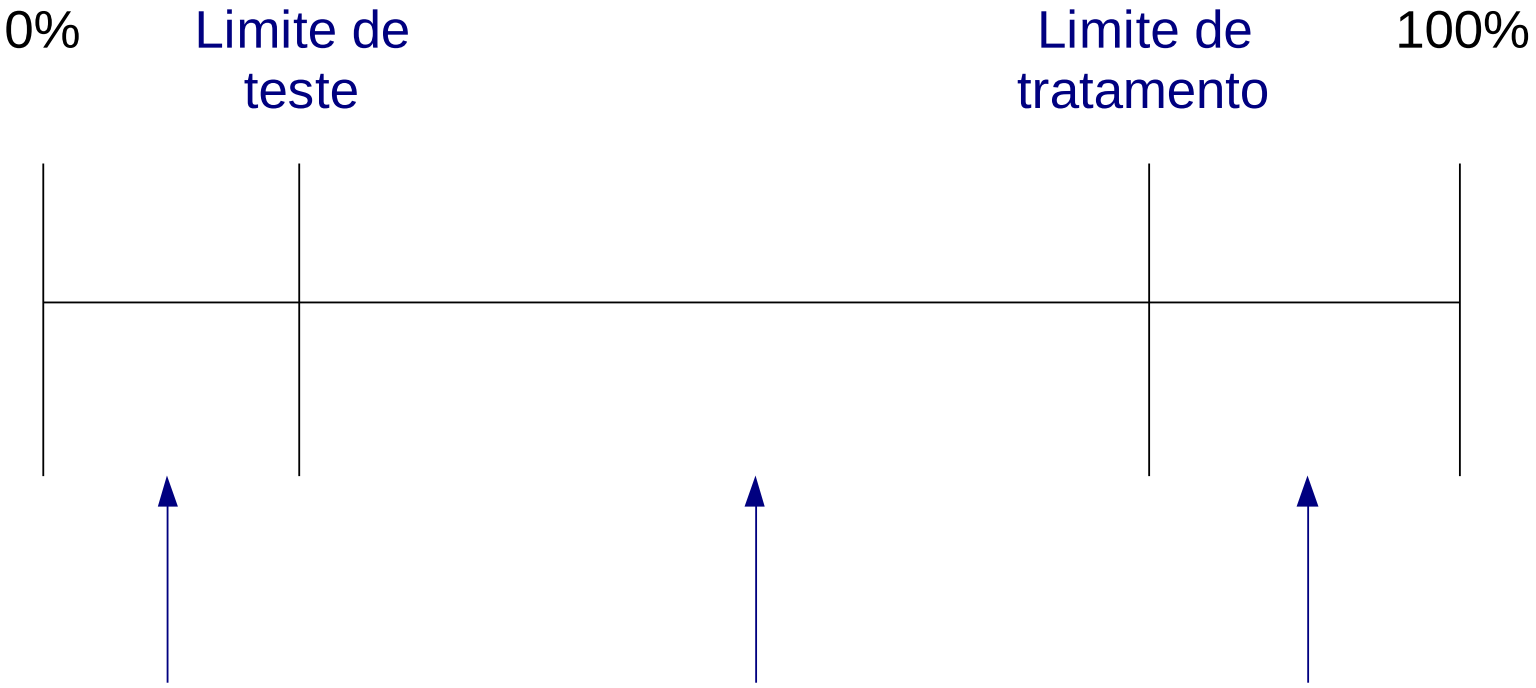
Pesquisa clínica em diagnóstico

- Reconhecimento de padrões
  - Mulher de 43 anos se apresenta ao atendimento com dor toráxica e vesículas agrupadas no dermátomo T3 no hemitórax esquerdo, que é reconhecido como...

http://www.dermis.net/dermisroot/pt/1269263/image.htm

Pesquisa clínica em diagnóstico

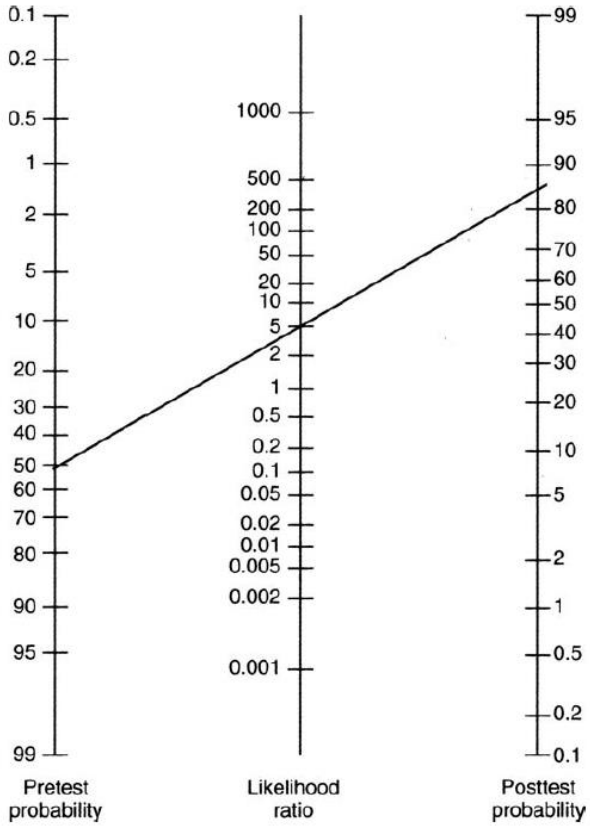
- Raciocínio probabilístico

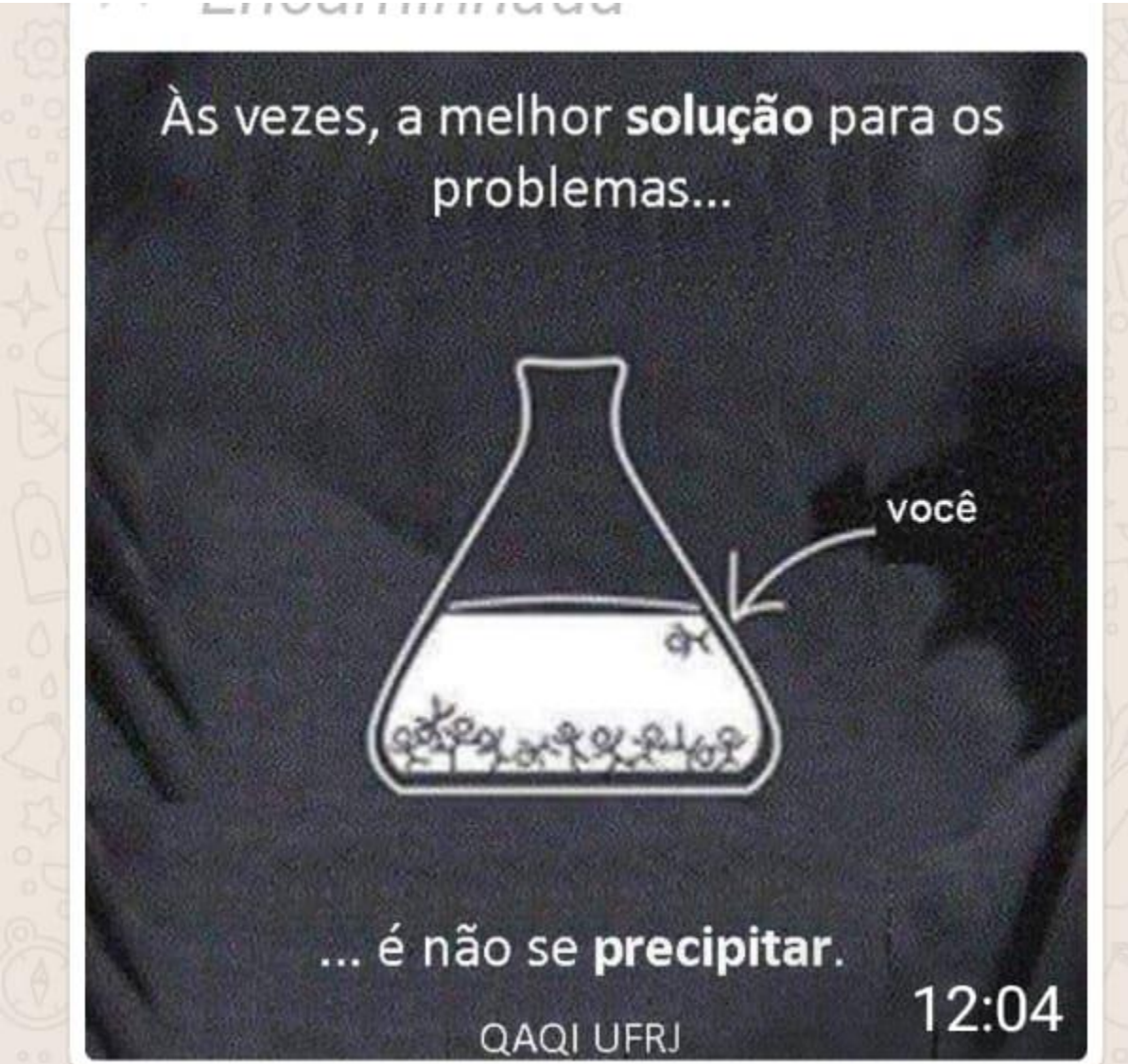


Pesquisa clínica em diagnóstico

- Raciocínio probabilístico

	Patients with LVD on echocardiography	Patients with normal echoes	Likelihood ratio and 95% CI
High BNP (>76 pg/mL)	26 (0.650)	11 (0.128)	5.1 (2.8–9.2)
Mid BNP (10–75 pg/mL)	11 (0.275)	60 (0.698)	0.4 (0.2–0.7)
Low BNP (<10 pg/mL)	3 (0.075)	15 (0.174)	0.4 (0.1–1)
Total	40 (1.000)	86 (1.000)	




Às vezes, a melhor **solução** para os problemas...
você
... é não se **precipitar**.
12:04
QAQI UFRJ

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 3
  - Problemas que limitam a interpretação dos achados
    - Independência – avaliação do teste de referência e do teste em estudo são executadas independentemente do resultados de um ou outro.
    - Mascaramento (cegamento) – a interpretação dos testes são realizadas sem o conhecimento do resultado de outros testes.
    - Resultados ausentes, não realizados, perdidos ou desconhecidos tanto do teste quanto da referência – exclusão desses voluntários é imperdoável.
    - Limite de decisão – o limite que define os “normais” dos “anormais” pode ser otimizado para uma amostra, mas geralmente esse limite reduz o desempenho do teste em uma amostra de **validação**

INI INI INI INI INI INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 3
  - Problemas que limitam a interpretação dos achados.
    - Validação – como em geral os teste são desenvolvidos para prever eventos correntes ou futuros a validação do desempenho é recomendada.
    - Há evidências mostrando que esses problemas, como regra, levam a superestimação do desempenho do teste.

INI

Caso clínico

- Mulher de 70 anos que vive só, refere artralgia de longa data nas extremidade inferiores. Paciente passa impressão de não estar interagindo bem. Refere que a memória não é como antigamente, mas sem maiores problemas. A utilização do Mini-Mental é um teste longo para rastreamento, mas seria possível utiliza-lo em consultas não especializadas se fosse um teste mais rápido de aplicar, no intuito de identificar se essa paciente mereceria investigações posteriores.

INI

MEDICAL CARE
Volume 40, Number 9, pp 771–781
©2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Six-Item Screener to Identify Cognitive Impairment Among Potential Subjects for Clinical Research

CHRISTOPHER M. CALLAHAN, MD,*† FREDERICK W. UNVERZAGT, PHD,‡ SIU L. HUI, PHD,*† ANTHONY J. PERKINS, MS,*† AND HUGH C. HENDRIE, MB, CHB*†‡

TABLE 2. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of Six-Item Screener Among the Community-Based Sample

Six-item Screener		Cognitive Impairment as Gold Standard				Dementia Diagnosis as Gold Standard			
Errors	N	Sens	Spec	PPV	NPV	Sens	Spec	PPV	NPV
≥0	344	100.0	0.0	26.4		100.0	0.0	4.3	
≥1	273	97.7	49.2	40.8	98.3	100.0	38.4	6.7	100.0
≥2	190	74.2	80.2	57.4	89.6	96.8	68.6	12.1	99.8
≥3	120	50.4	97.4	87.2	84.5	88.7	88.0	24.8	99.4
≥4	75	27.8	99.4	93.9	79.3	75.2	95.2	40.9	98.9
≥5	45	14.8	100.0	100.0	76.6	56.1	98.4	61.1	98.1
6	18	4.7	100.0	100.0	74.5	24.2	99.8	83.3	96.7

MMSE = Mini-mental state examination; Sens = sensitivity; Spec = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; ADC = Alzheimer's Disease Center.

Caso clínico

- Homem de 78 anos, retorna para avaliação de seguimento para HAS e ha registro de perda involuntáriade de 10 kg em 4 meses. Perda de apetite sem outros sintomas ou achados relevantes. Tabagismo interrompido há 4 anos, etilismo interrompido há 35 anos, morte da cônjuge há 12 meses.
- O que eu tenho? (Diagnóstico diferencial)

INI

Q J Med 2003; **96**:649–655
doi:10.1093/qjmed/hcg107

Involuntary weight loss without specific symptoms: a clinical prediction score for malignant neoplasm

J.L. HERNÁNDEZ, P. MATORRAS, J.A. RIANCHO and J. GONZÁLEZ-MACÍAS

From the Department of Internal Medicine, University Hospital Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain

Table 1 Causes of isolated IWL according to the area of study

Diseases	In-patients	Out-patients
Malignant neoplasms	107 (45.3%)	8 (8.8%)
Psychiatric disorders	40 (16.9%)	40 (43.5%)
Digestive system diseases	23 (9.7%)	6 (6.5%)
Endocrine diseases	17 (7.2%)	7 (7.6%)
Rheumatic diseases	16 (6.8%)	7 (7.6%)
Infectious diseases	13 (5.5%)	3 (3.3%)
Miscellaneous	12 (5.1%)	9 (9.7%)
Isolated IWL 'of definitive unknown origin'*	8 (3.5%)	12 (13.0%)

Table 4 Scoring system for malignant neoplasm in the setting of isolated involuntary weight loss

Variable	Points
Age > 80 years	+1
Serum albumin > 3.5 g/dl	−2
White blood count > 12 000/mm^3	+1
Alkaline phosphatase > 300 UI/l	+2
Lactate dehydrogenase > 500 UI/l	+3

Table 5 Distribution of patients according to score level

Score	Non-neoplastic diseases	Malignant neoplasms	LR
< 0	115 (68%)	8 (9%)	0.07
0–1	51 (30%)	30 (35%)	1.2
> 1	3 (2%)	49 (56%)	28

LR, likelihood ratio. Data show the total number of patients with that score level (percentage in parentheses).

Score chart based on Model 2 to calculate the predicted risk of major depressive disorder for an individual primary care patient.

Points	0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	13
Age, years [a]	58	50	43	35	27	20	18				
Educational level, none/primary only	No				Yes						
Being single	No		Yes								
Number of presenting complaints	1			2				3+			
Non-somatic diagnosis or complaint at inclusion consultation [b]	No					Yes					
Consultation rate, number of consults in past 12 months [a]	0	2	5	8	11	15	18	21	24		
Received depression code in previous 12 months [c]	No									Yes	
Prescription of antidepressants in previous 12 months	No							Yes			
Number of life events	0		1	2							3+
Any depressed feelings, life time	No					Yes					
Any loss of interest, life time	No					Yes					

Total score	Predicted risk, %	Observed proportion, %	(n/N)[d]
0-5	3	1	(2/139)
6-10	5	1	(3/228)
11-15	8	9	(19/215)
16-20	13	15	(26/176)
21-25	20	21	(22/104)
26-30	29	43	(35/89)
30+	52	49	(50/103)
Total	15	15	(157/1046)

[a] Choose the highest number of points when the patient's value falls between the given values

[b] ICPC chapters general (A), social (Z) or psychological (P), depression codes P03 and P76 not included

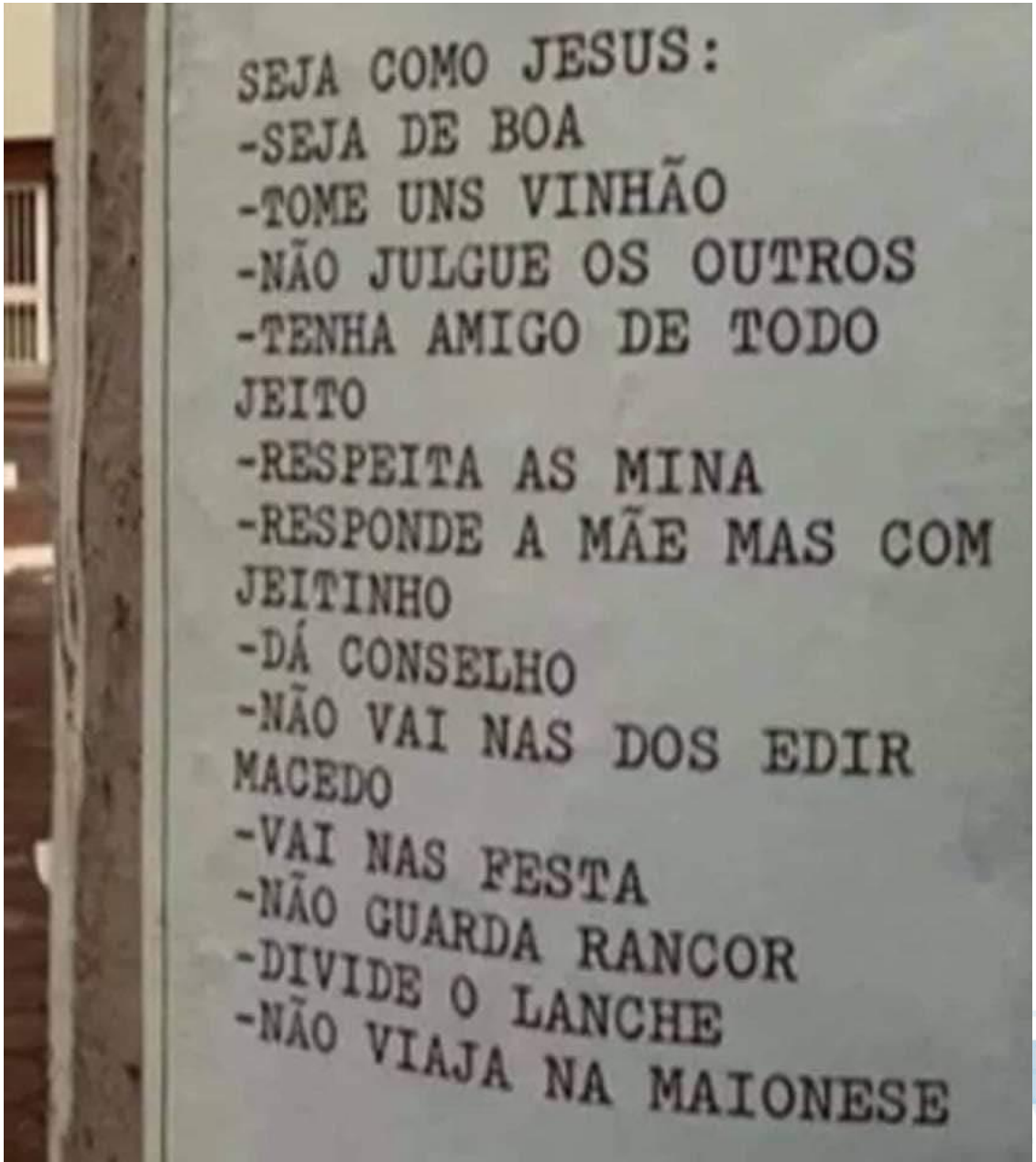
[c] ICPC codes P03 or P76

[d] number of patients with major depressive disorder/total number of patients in this risk category

Zuithoff N P et al. Family Practice 2009;26:241-250

© The Author 2009. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Family Practice


SEJA COMO JESUS:
-SEJA DE BOA
-TOME UNS VINHÃO
-NÃO JULGUE OS OUTROS
-TENHA AMIGO DE TODO JEITO
-RESPEITA AS MINA
-RESPONDE A MÃE MAS COM JEITINHO
-DÁ CONSELHO
-NÃO VAI NAS DOS EDIR MACEDO
-VAI NAS FESTA
-NÃO GUARDA RANCOR
-DIVIDE O LANCHE
-NÃO VIAJA NA MAIONESE

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 4
  - Pacientes que são submetidos ao teste tem melhor prognóstico do que os pacientes que não são submetidos ao teste?
    - O “valor” de um teste é medido em ultima instância em como o teste interfere no prognóstico (resultado do tratamento) do paciente.
    - O resultado do teste pode ser considerado com um indicador do desfechos clinicamente relevantes para a condição de interesse (testes prognósticos).

INI

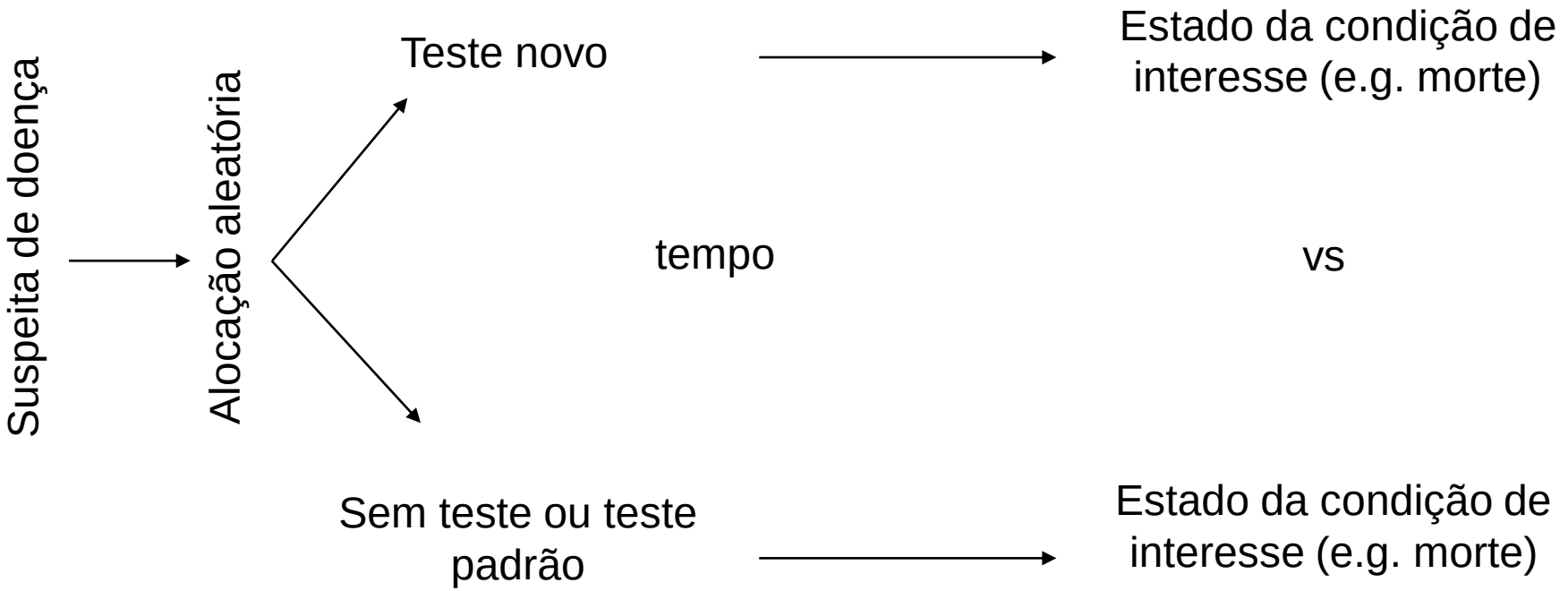
Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 4
  - Os estudos fases 4 são usualmente conduzidos
    - Para testes que tem acurácia semelhante ao teste padrão.
    - Para testes em que o tratamento da condição é pouco eficaz.
    - Principalmente para testes de rastreamento onde a detecção precoce é a questão principal e há necessidade de seguimento como referência do teste.

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 4



Pesquisa clínica em diagnóstico

Table 2.9 Answering a Phase IV question: Do patients undergoing BNP testing fare better than those who do not? (using improvement in the percentage of correct diagnoses as a surrogate for improved health outcomes)

	GP diagnosis at initial visit	GP diagnosis at next visit
BNP group, % correct diagnoses	49%	70%
Control group, % correct diagnoses	52%	60%

BNP, B-type natriuretic peptide; GP, general practitioners.

Table 2.10 A systematic review of randomized trials of screening for colorectal cancer

Outcome	Unscreened group	Screened group	Relative risk reduction	Absolute risk reduction	Number needed to screen to prevent one more colorectal cancer death
Colorectal cancer mortality	0.58%	0.50%	16%	0.08%	1,237

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 5
  - O uso desse teste diagnóstico leva a um melhor prognóstico a um custo aceitável?
    - O custo das tecnologias disponíveis encarecem progressivamente a atenção à saúde.
    - A questão é se o custo adicional pra cada teste há um benefício adicional com um intercâmbio aceitável quando comparável com o teste padrão ou nenhum teste.

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 5

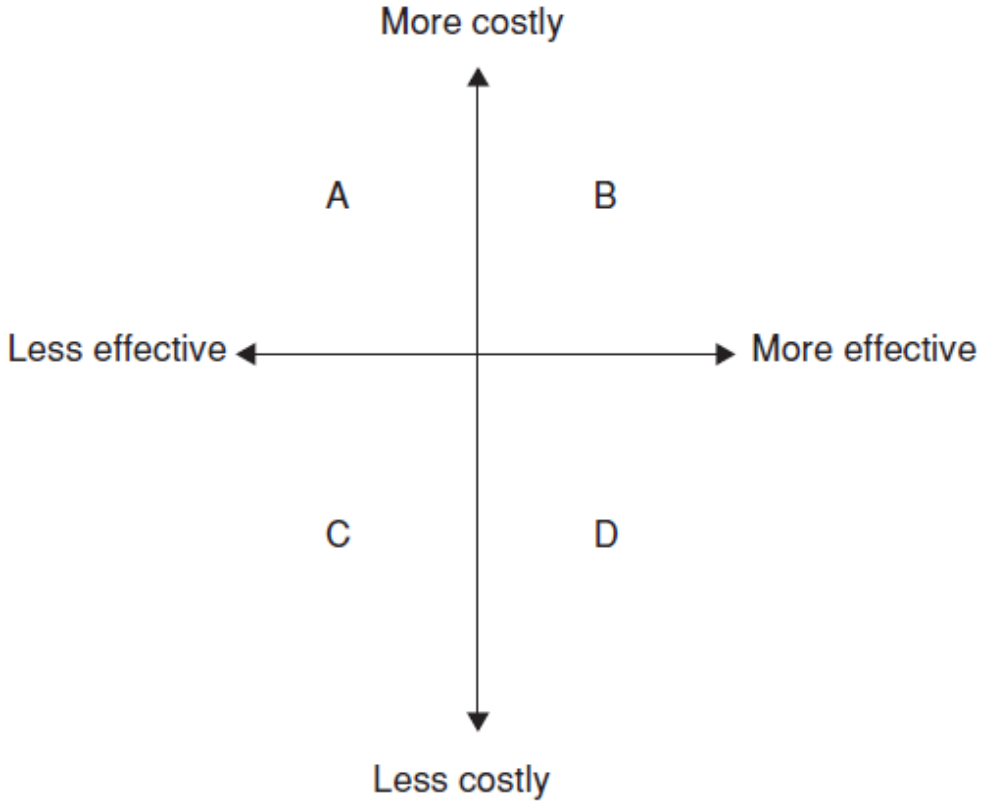


Figure 2.2 Four possible outcomes of a Phase V study: A, the test is more costly and less effective (undesirable); B, the test is more costly, but more effective; C, the test is less costly, but less effective; D, the test is less costly and more effective (most desirable).

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Fase 5

Table 2.11 Answering a Phase V question: Are the health outcomes associated with BNP testing worth the associated costs when compared to a conventional diagnostic strategy?

	BNP group	Control group	P value
Hospital admission rate	75%	85%	0.008
Intensive care unit admission rate	15%	24%	0.01
Days in hospital, median (interquartile range)	8 (1–16)	10 (5–18)	0.002
Mortality at 180 days	20%	23%	0.42
Total treatment cost at 180 days	$7,930	$10,503	0.006

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Questões relevantes na validação
  - Relações complexas
    - Servem para mais de uma condição, são utilizados para mais de um fim, frequentemente em combinação com outros testes.
  - Teste de referência
    - Dificilmente haverá um padrão ouro 24 quilates.
  - Viés de seleção e de espectro
    - Os pacientes estudados são semelhantes aos que o teste será utilizado na prática?

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Questões relevantes na validação
  - Testes ou desfechos “não duros”
    - Dor, qualidade de vida etc. São altamente relevantes porém de difícil mensuração.
  - Confiabilidade entre observadores
    - Variabilidade dos resultados quando medidos de forma mascarada por dois ou mais observadores
    - Mensurações independentes de outras informações
    - Experiência do observador
    - Preferência por um método

INI INI INI INI INI INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação clínica
  - Discriminação vs. utilidade
    - Mesmo tendo uma capacidade discriminativa elevada, o teste pode não útil já que é pouco capaz de aperfeiçoar o curso de ação do médico quanto ao melhor prognóstico ou tratamento.
  - Probabilidade pré-teste
    - Mesmo que o teste tenha muita capacidade de discriminação, este não conseguirá modificar substancialmente a probabilidade pós-teste se a pré-teste for extrema (muito alta ou muito baixa)

INI

Pesquisa clínica em diagnóstico

- Validação clínica
  - Tamanho amostral
    - A quantidade de pacientes que deveriam ser estudados para um resultado conclusivo geralmente é negligenciado
  - Mudanças do conhecimento no tempo
    - Surgimento de novas tecnologias e sua rápida inserção no mercado dificultam a avaliação completa, com todas as etapas de um tecnologia que já está em uso. TC vs PET vs RM

INI

QUEM É?
SEU ADMIRADOR SECRETO.
OK. CONTINUE SECRETO.

Referência Imperfeita

Exemplo perfeito

		Ref +	Ref -	Total
Teste	+	175	40	215
	-	25	160	185
Total		200	200	400

Se = 0,875
Sp = 0,800

10% dos que tem a condição são classificados como não tendo

		Ref +	Ref -	Total
Teste	+	157	58	215
	-	22	163	185
Total		179	221	400

Se = 0,877
Sp = 0,738

10% dos que não tem a condição são classificados como tendo

		Ref +	Ref -	Total
Teste	+	179	36	215
	-	41	144	185
Total		220	180	400

Se = 0,814
Sp = 0,800

- Mesmo erros proporcionais e diferenciais da referência interferem no desempenho do teste.
- Referência com erro preferencial nos doentes, penaliza mais a especificidade do teste.
- Referência com erro preferencial nos não doentes, penaliza mais a sensibilidade do teste.

Referência imperfeita

- Racional da análise de classe latente.
  - É uma técnica estatística para análise de dados categóricos multivariados.
  - Permite a estimativa de desempenho de 3 ou mais testes na ausênicia de teste de referência.
  - O modelo estratifica classificções observadas (manifestas) dos testes por uma classificação categórica não observada (latente), não ordenada, que minimiza o confundimento entre as classificações observadas.

INI

Referência imperfeita

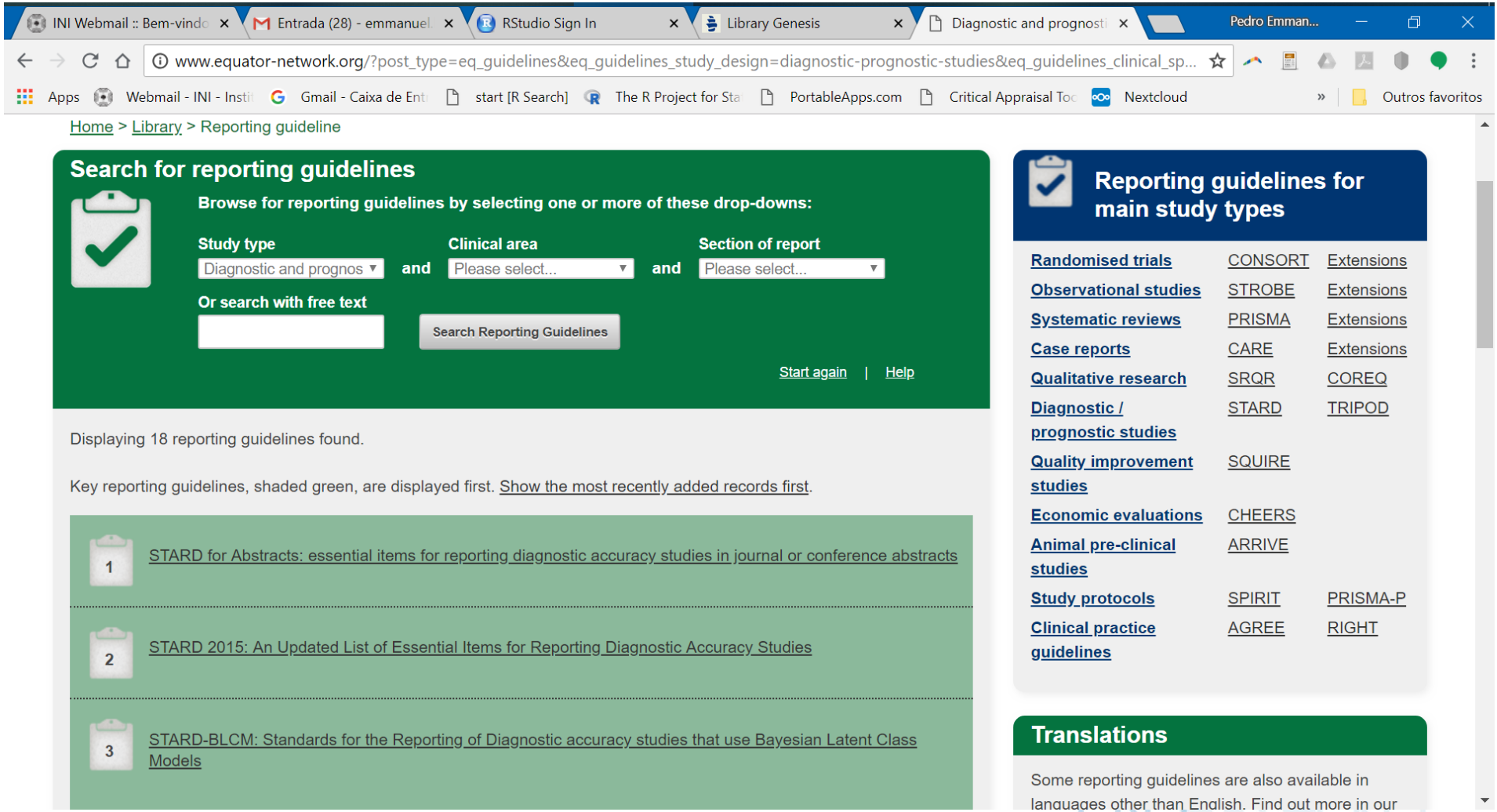
Classical and Latent Class Analysis Evaluation of Sputum Polymerase Chain Reaction and Urine Antigen Testing for Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in Adults

Jay C. Butler,[1,a] Stephen C. Bosshardt,[1] Maureen Phelan,[1] Shannon M. Moroney,[1] M. Lucia Tondella,[1] Monica M. Farley,[2] Anne Schuchat,[1] and Barry S. Fields[1]

The Journal of Infectious Diseases 2003; 187:1416–23
© 2003 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

INI INI INI INI INI INI

Recomendações editorias



AMEM A TODOS SEM DISTINÇÃO.
MAS E SE ELES TIVEREM TATUAGEM?
SIM, MESMO SE ELES FIZEREM PERGUNTAS ESTUPIDAS.

fim