



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Epidemiologia clínica

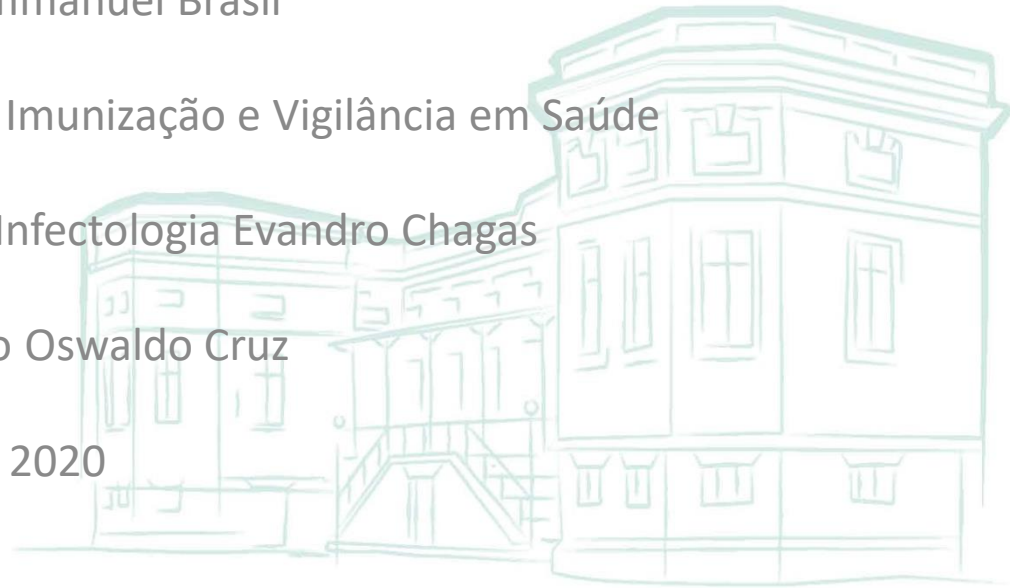
Pedro Emmanuel Brasil

Laboratório de Pesquisa em Imunização e Vigilância em Saúde

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Fundação Oswaldo Cruz

2020





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Sessão 4

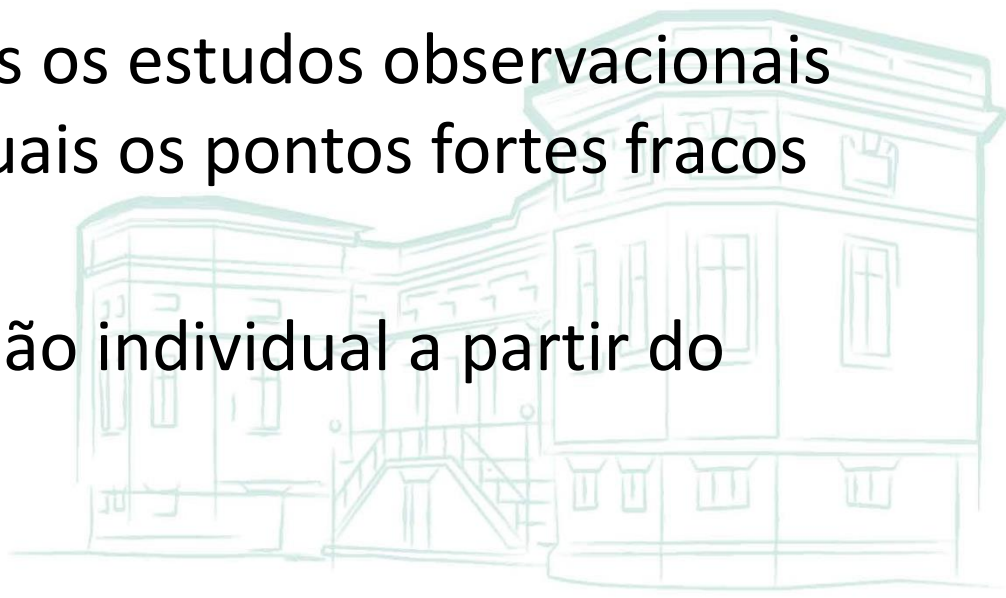
Estudos prognósticos





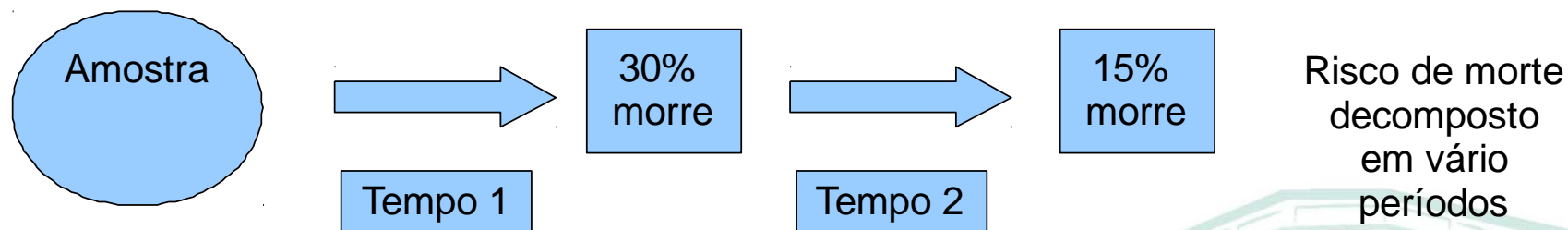
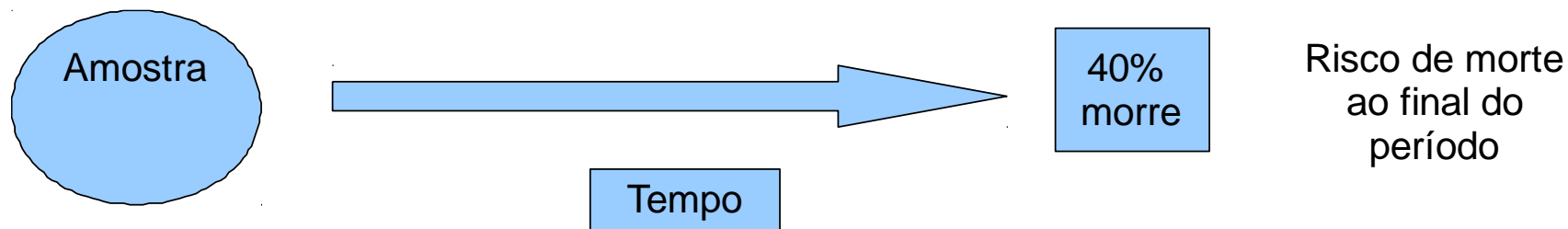
Objetivos

- Ao final da apresentação os alunos devem ser capazes de compreender:
 - Compreender características de estudos observacionais com seguimento por diferentes classificações.
 - Como são conduzidos os estudos observacionais com seguimento e quais os pontos fortes fracos mais comuns.
 - O potencial de previsão individual a partir do seguimento.

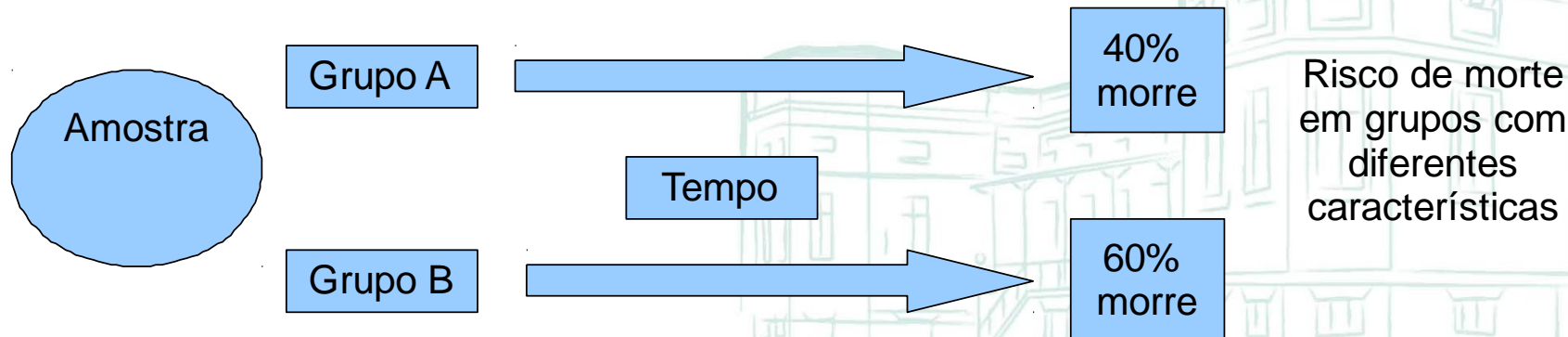


Pesquisa clínica em prognóstico

Descritivos



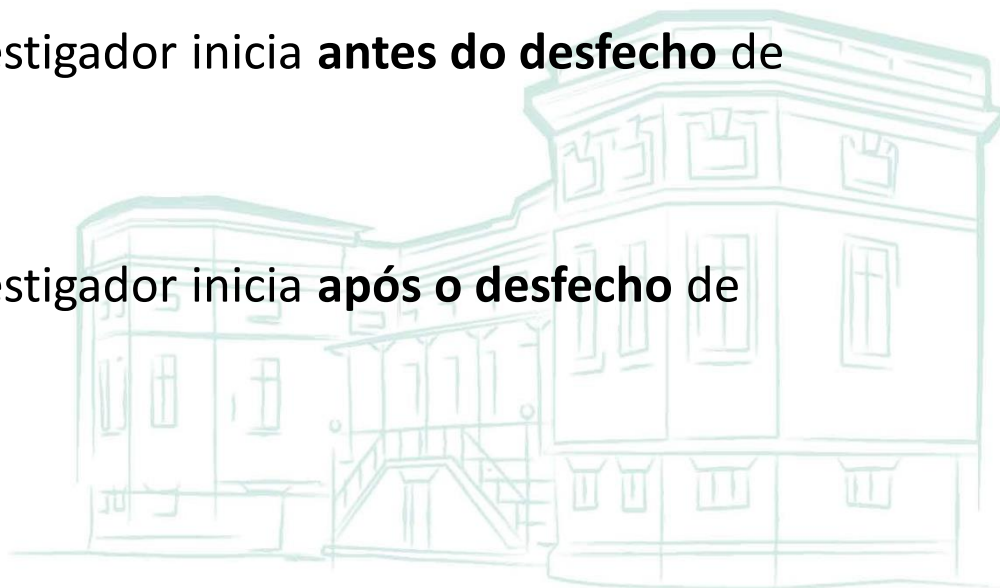
Analíticos





Pesquisa clínica em prognóstico

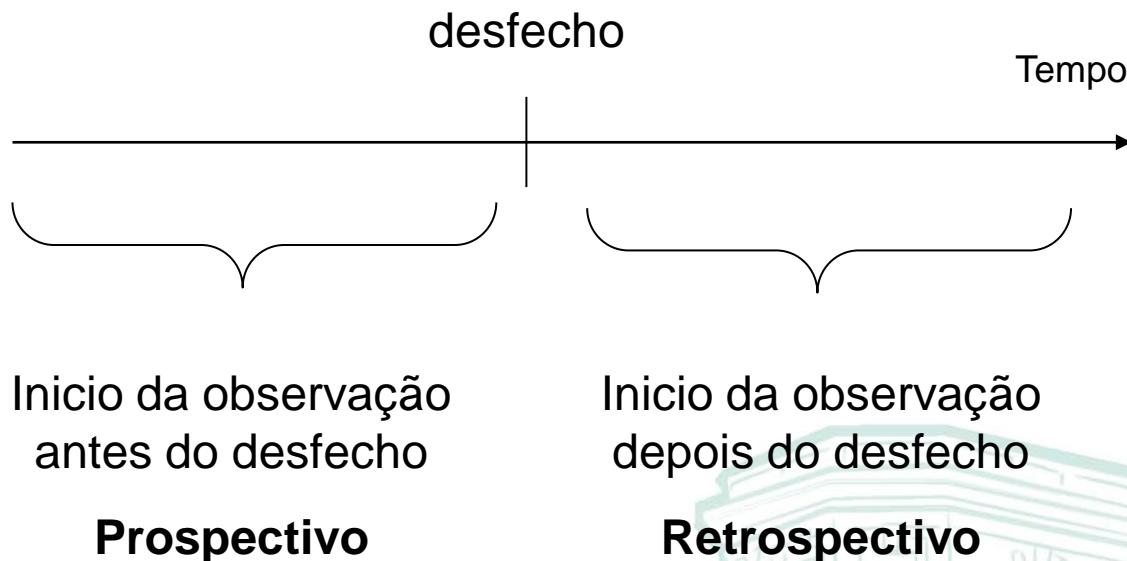
- Classificações dos seguimentos observacionais
 - Direção
 - Sempre prospectivos
 - Temporalidade
 - Prospectivos
 - A observação do investigador inicia **antes do desfecho** de interesse
 - Retrospectivos
 - A observação do investigador inicia **após o desfecho** de interesse





Pesquisa clínica em prognóstico

Amostra com preditores,
determinantes
ou fatores de risco
em potencial

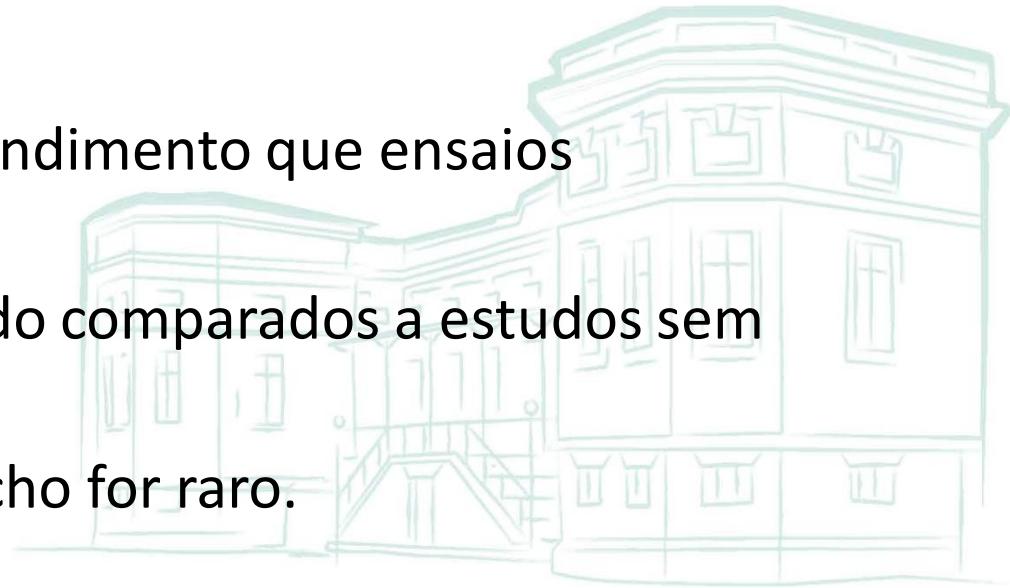


O fato de os preditores, determinantes ou “fatores de risco” de interesse estarem registrados em algum documento antes do planejamento da pesquisa, e estes serão apenas apurados após o início da pesquisa não é relacionado com a classificação quanto a temporalidade.



Pesquisa clínica em prognóstico

- Estudos observacionais com seguimento
 - Pontos fortes
 - Permite estimativa de incidências
 - Permite investigar causas
 - Permite estabelecer sequencia temporal de eventos
 - Pontos fracos
 - Mais sujeitos a confundimento que ensaios randomizados
 - Longos e caros quando comparados a estudos sem seguimento
 - Ineficientes se desfecho for raro.





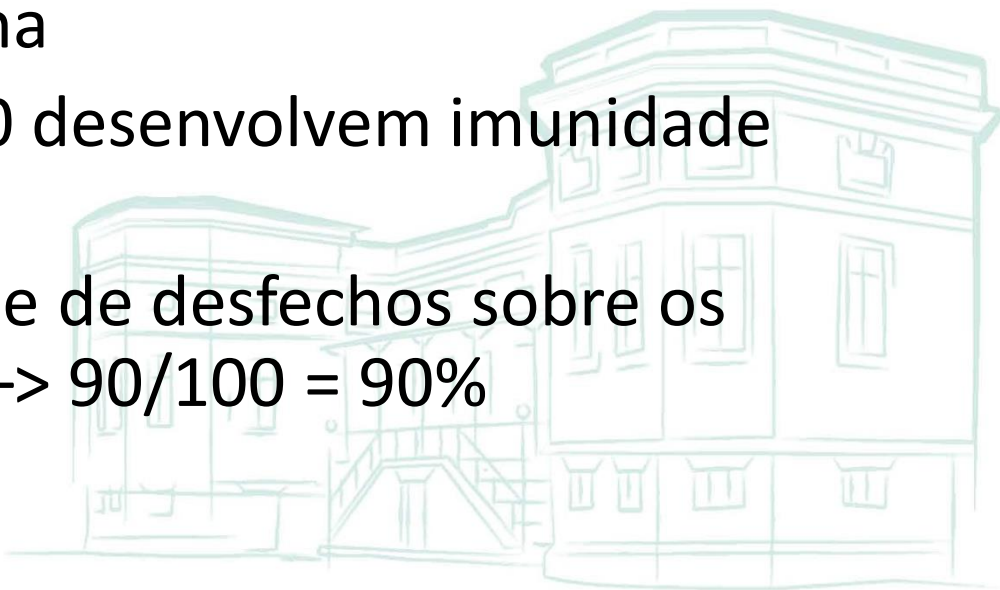
Pesquisa clínica em prognóstico

- Incidência acumulada = risco
 - Proporção que indica casos novos, que incidiram na população durante o tempo de interesse.
 - Sempre expressada como uma proporção e não possui unidade explícita, variando entre 0 e 1.
- Taxa de incidência (densidade de incidência)
 - É uma razão que expressa a velocidade média que um evento ocorre em uma população.
 - **Número de eventos sobre o tempo que todos sujeitos contribuíram (pessoa-tempo)**
 - Sempre expressada como um resultado de uma razão e padronizada por 100, 1000 ou 10000 pessoas-tempo, variando entre 0 e infinito.



Pesquisa clínica em prognóstico

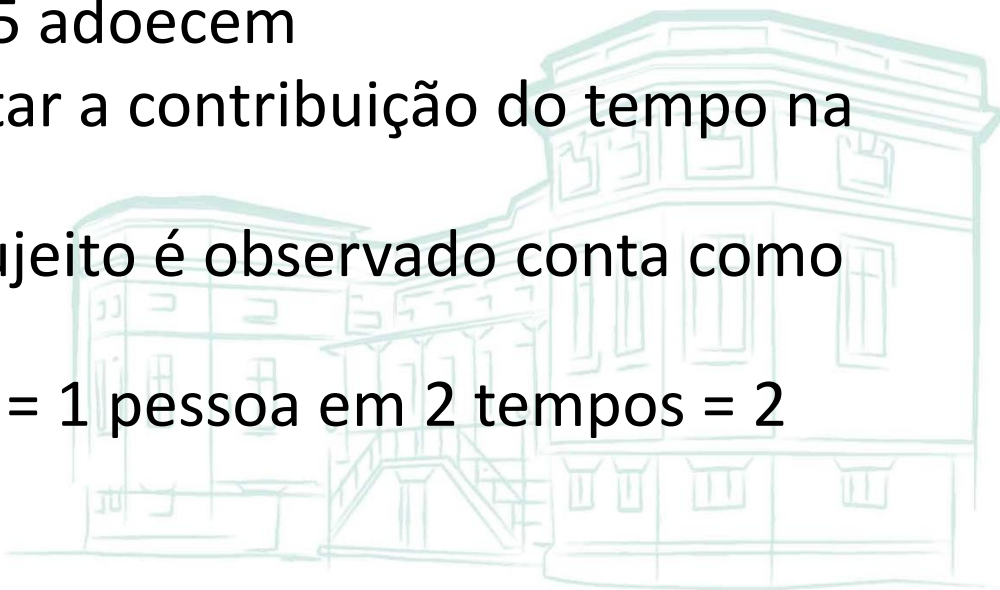
- Risco
 - **Probabilidade** de um evento acontecer em um tempo – valores variam entre 0 e 1.
- Como entender um risco?
 - 100 pessoas, livres de uma doença e não imunes, receberam uma vacina
 - Depois de um mês 90 desenvolvem imunidade dita protetora
 - O risco é a quantidade de desfechos sobre os suscetíveis no início → $90/100 = 90\%$



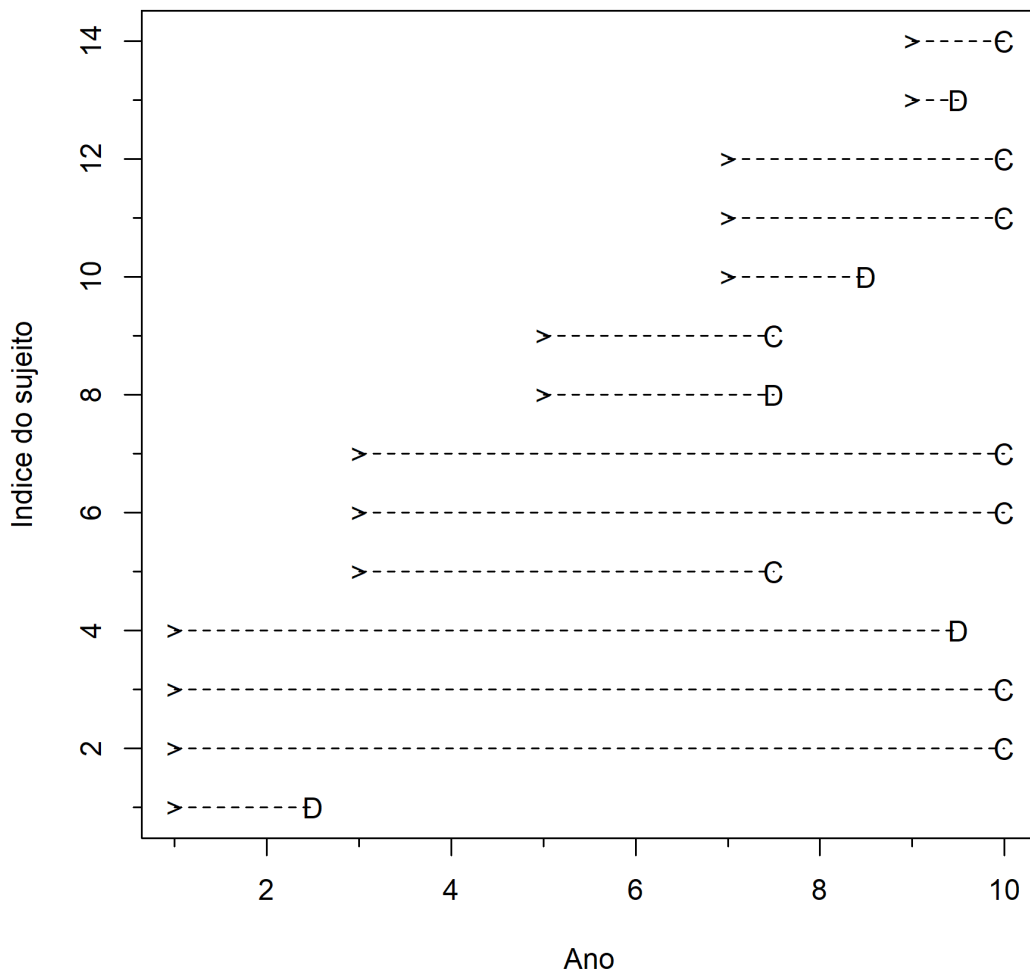


Pesquisa clínica em prognóstico

- Taxa de incidência
 - **Velocidade média** de eventos numa população – valores variam entre 0 e infinito.
- Como entender uma taxa?
 - Uma população (amostra) suscetível à uma doença e não imunes, é exposta a uma doença
 - Depois de 10 tempos, 5 adoecem
 - A questão é como contar a contribuição do tempo na observação.
 - Cada tempo que um sujeito é observado conta como uma pessoa-tempo.
 - 2 pessoas em 1 tempo = 1 pessoa em 2 tempos = 2 pessoas-tempo



Pesquisa clínica em prognóstico



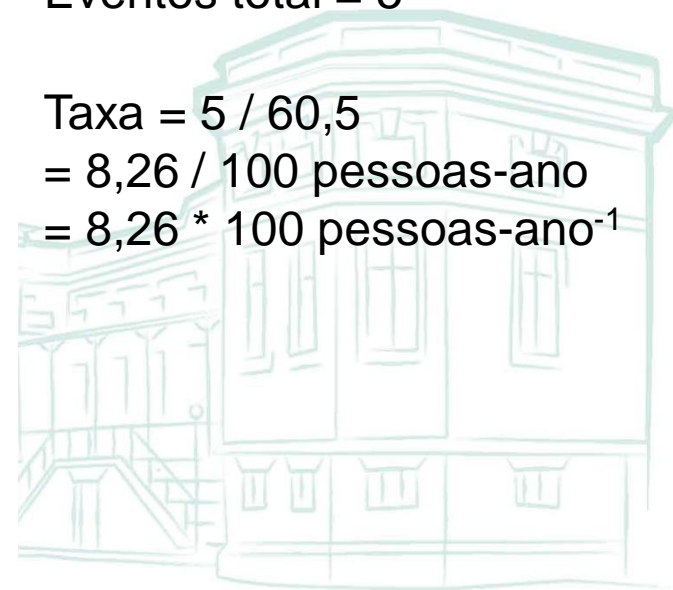
1 Prestar atenção nas
 0.5 convenções da contagem
 3 da pessoa-tempo

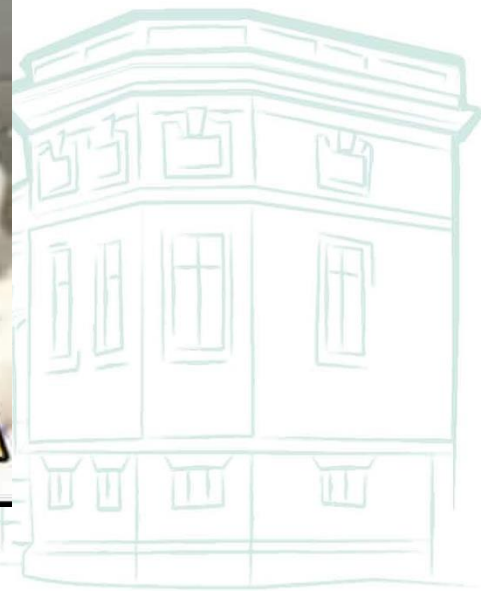
3 Pessoa-tempo total = 60,5

1.5 Eventos total = 5

2.5 Taxa = $5 / 60,5$
 7 = $8,26 / 100$ pessoas-ano
 7 = $8,26 * 100$ pessoas-ano⁻¹

2.5
 8.5
 9
 9
 1.5

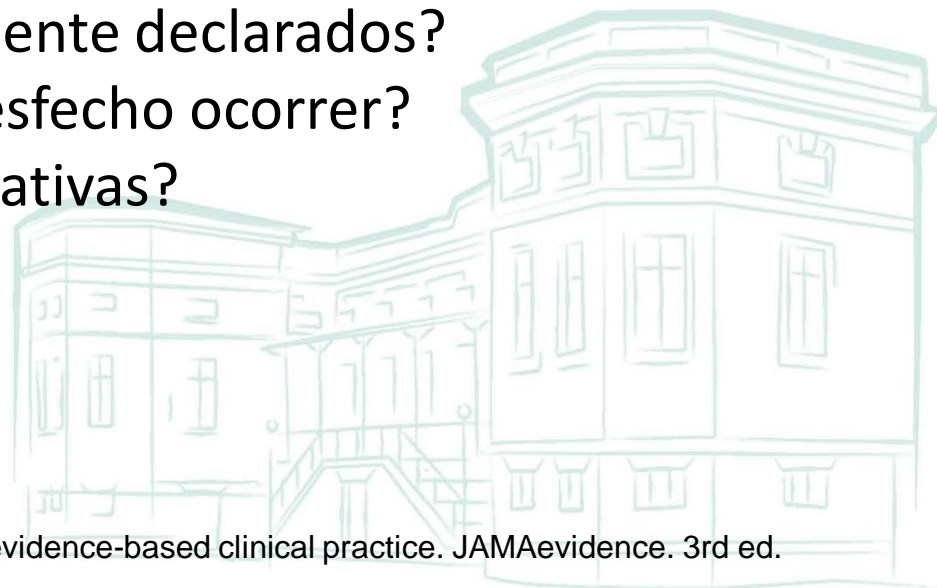






Pesquisa clínica em prognóstico

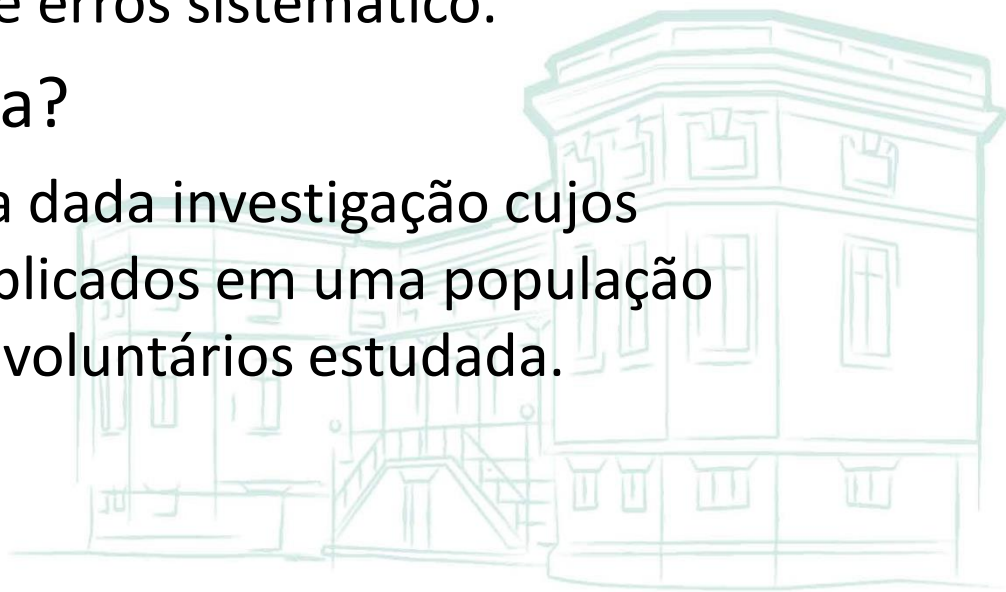
- Questões fundamentais
 - A amostra dos pacientes representa o paciente em questão? (spectrum, comorbidades etc)
 - A amostra está num mesmo momento da doença que o paciente em questão?
 - Seguimento foi suficientemente longo para observar os desfechos?
 - Os desfechos foram claramente declarados?
 - Qual a probabilidade do desfecho ocorrer?
 - Quão precisas são as estimativas?





Pesquisa clínica em prognóstico

- O que é ser válido?
 - Ter validade é ter um resultado interpretável (e preferencialmente compreensível).
- O que é validade interna?
 - Um conjunto de medidas e procedimentos que tentam minimizar a incidência de erros sistemático.
- O que é validade externa?
 - Ter um resultado de uma dada investigação cujos resultados possam ser aplicados em uma população diferente da amostra de voluntários estudada.





Pesquisa clínica em prognóstico

- O que é erro sistemático?
 - É um erro que ocorre sistematicamente em toda ou uma parte específica da amostra, geralmente durante a seleção dos voluntários, ou aferição de medidas de interesse, ou comparação de resultados.
- O que é viés (bias)?
 - É a distorção do resultado por um erro sistemático.





Pesquisa clínica em prognóstico

- **Seleção/Seletividade**

- Perda preferencial em algum grupo relacionado com o defecho?
 - Validade interna e externa (fenômeno da amostra)

- **Aferição/informação**

- Os dados do desfecho ou da intervenção/exposição não correspondem a verdade?
 - Introduzido pelo pesquisador

- **Confusão/Confundimento**

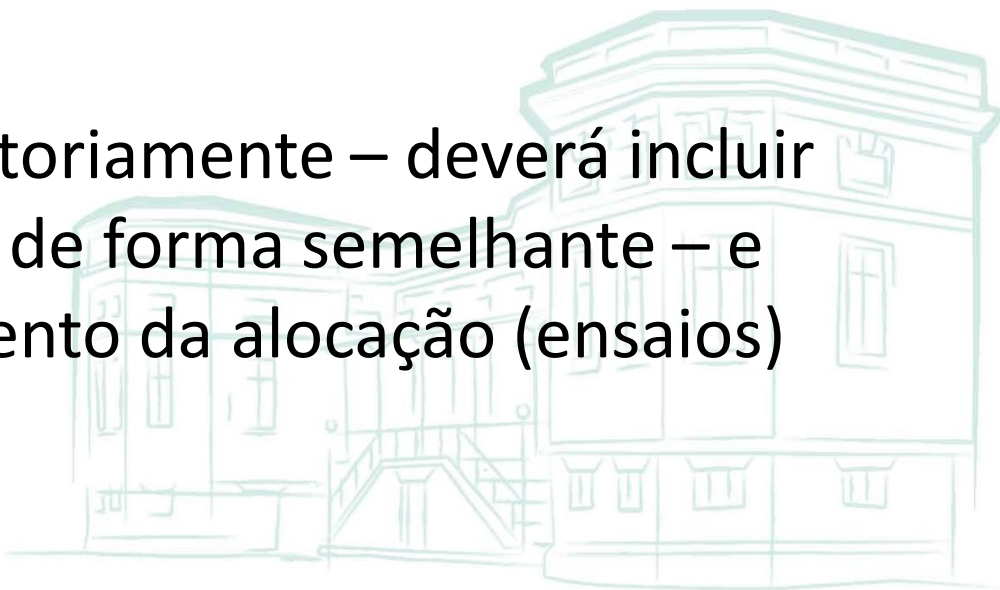
- Confusão é erro sistemático?
 - Fenômeno natural da população





Pesquisa clínica em prognóstico

- Seleção/Seletividade
 - Investigador acha que a nova intervenção tem efeito menor em diabético – tendência em incluir diabéticos no grupo controle (ensaios).
 - Se assunção for verdade o efeito da medicação será superestimado
 - Solução é alocar aleatoriamente – deverá incluir diabético nos grupos de forma semelhante – e garantir o mascaramento da alocação (ensaios)



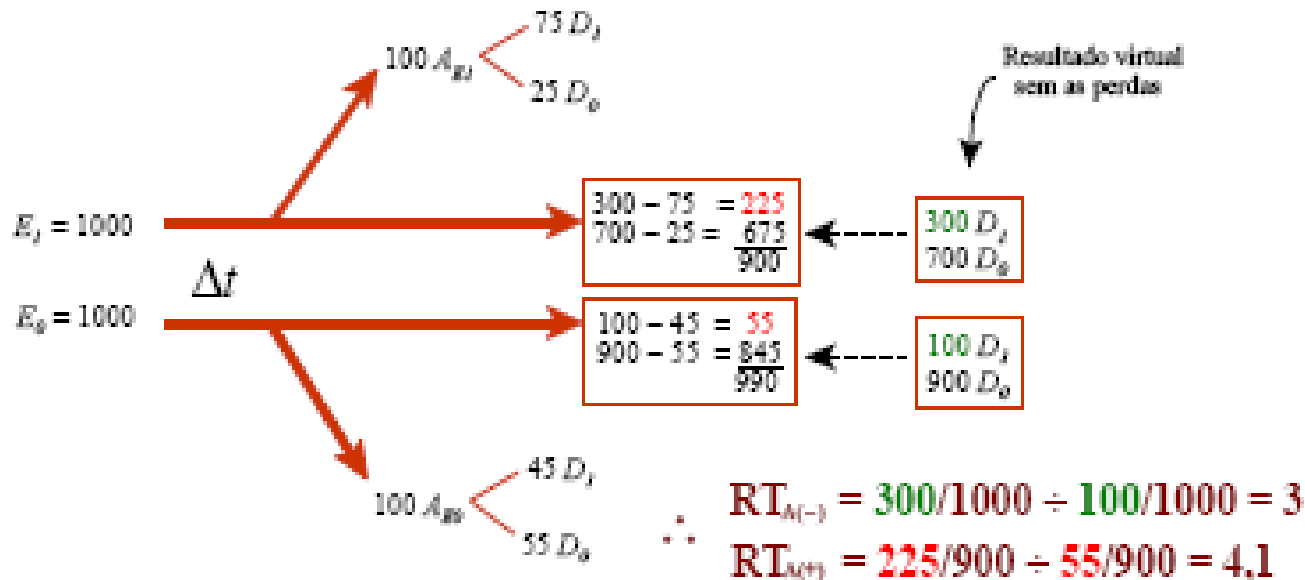
Pesquisa clínica em prognóstico

- Seleção/Seletividade (exclusões depois da inclusão)
 - Recuperação dos faltosos; por “Intenção de tratamento”; análise pelo pior cenário.

Situação: E fator de risco para D (RT=3)

D fator de risco para Ausência (RT=7.15 condicional à exposição a E)

E não está associado à Ausência (RT=1)





QUADRINHOS ÁCIDOS EM:

PSEUDO INTELCTUAIS

POR PEDRO LEITE





Pesquisa clínica em prognóstico

- Perda de seguimento – estratégias para redução
 - Excluir os potencialmente não aderentes
 - Mudança de endereço
 - Incerteza no desejo de retornar para avaliações
 - Doença terminal não relacionada com a pergunta da investigação
 - Obtenção de informação que permite recuperação do voluntário
 - Endereço, telefone, email
 - CPF e número do cartão do SUS
 - Nome, endereço e contato de amigos ou parentes que não moram com o paciente.



Pesquisa clínica em prognóstico

- Contato periódico para coletar e fornecer informações, expressar cuidado
 - Telefone, email, SMS
- Para os que não são encontrados
 - Entrar em contato com amigos ou familiares
 - Encontrar novo telefone em lista
- Tratar os pacientes de forma apreciativa e respeito, e conscientização que o sucesso do estudo é um resultado de seu esforço.

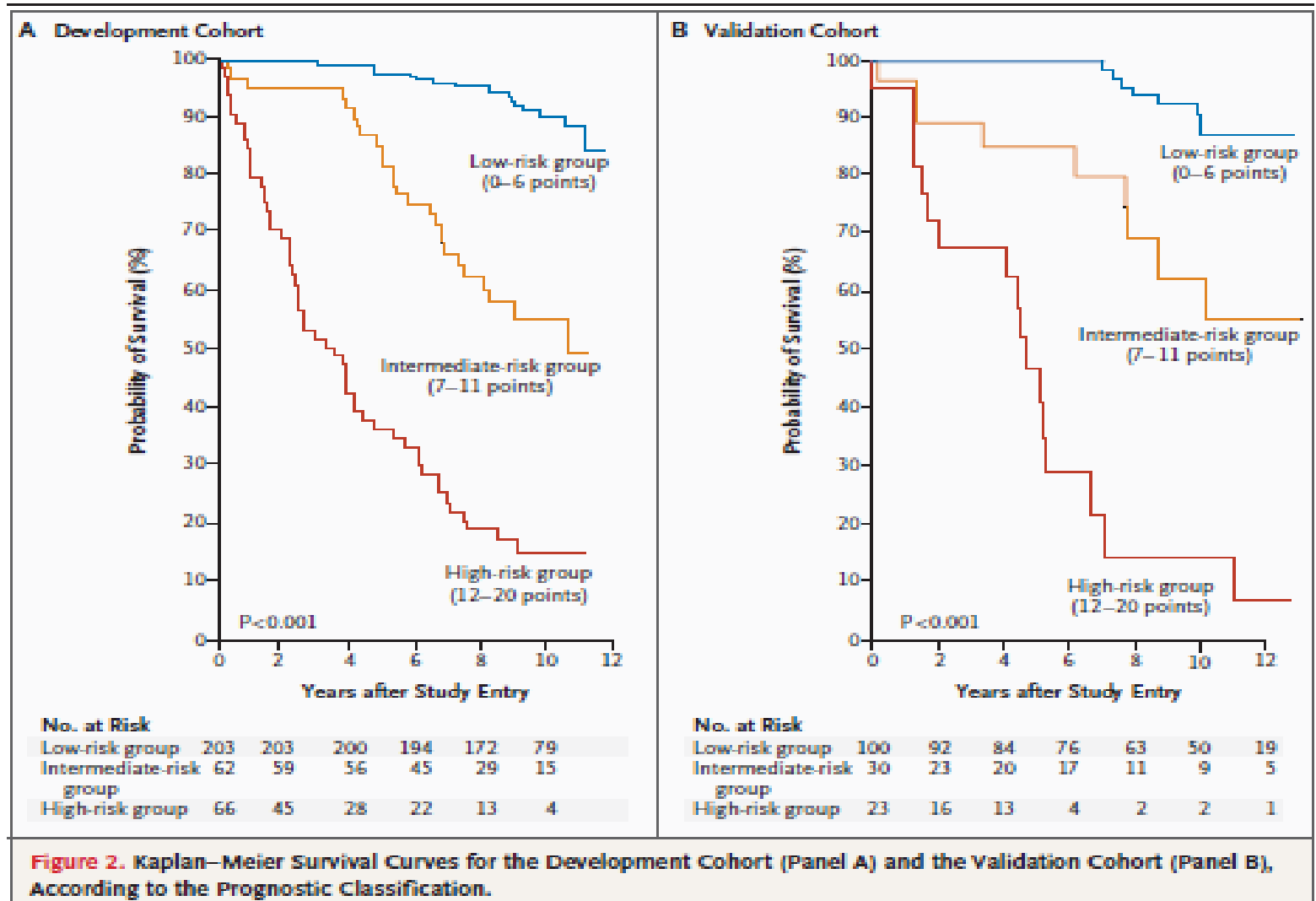


Pesquisa clínica em prognóstico

- Plano de análise
 - Análise de sobrevivência
 - Sobrevivência
 - Probabilidade de estar livre do evento até o tempo especificado
 - Risco de apresentar um desfecho em um tempo
 - Risco (probabilidade) de morte em cinco anos
 - Risco (probabilidade) de falha em oito semanas
 - Tempo até um evento de interesse
 - Tempo até a morte (demora mais a morrer?)
 - Tempo até o abandono (demora mais a abandonar?)
 - Análise para desfecho contínuo (dados longitudinais)
 - Variações de escala contínuas ao início e final
 - O IMC médio diminuiu após um tempo de tratamento?
 - A FEV media melhorou após um tempo de tratamento?

Pesquisa clínica em prognóstico

Análise de sobrevivência – tempo até o evento



Pesquisa clínica em prognóstico

Análise para dados longitudinais - trajetória

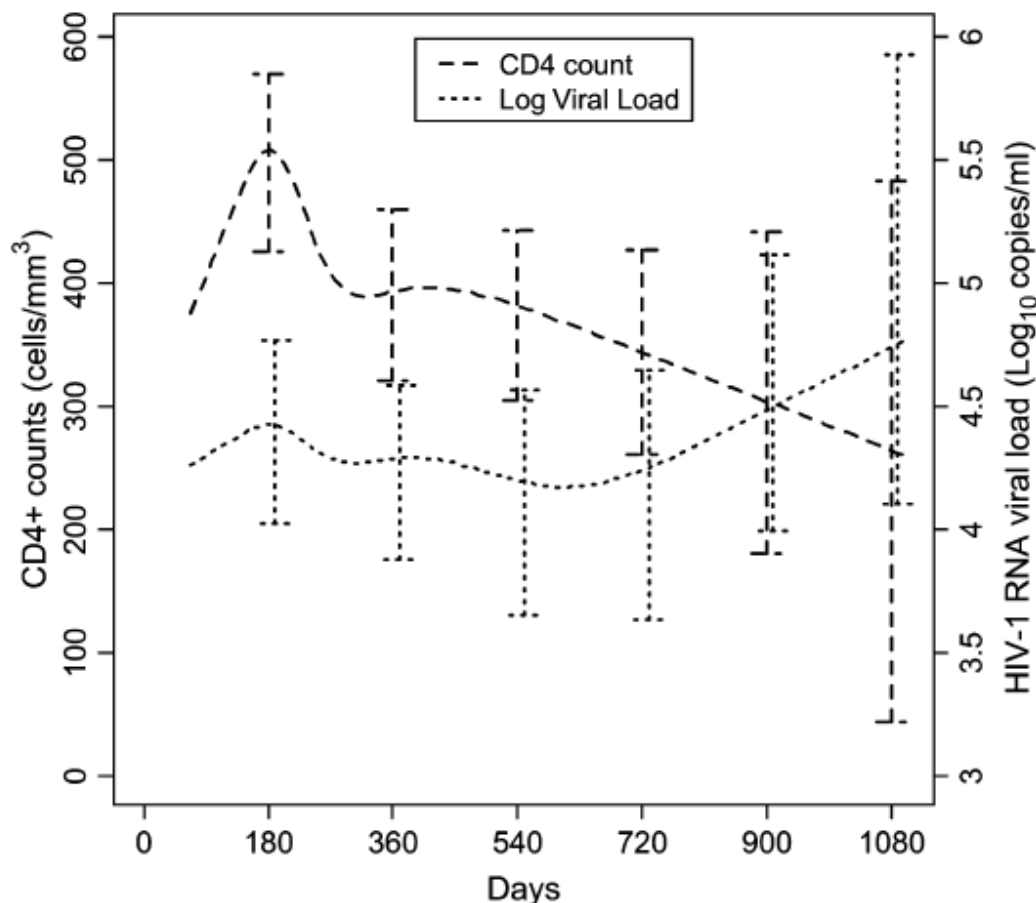
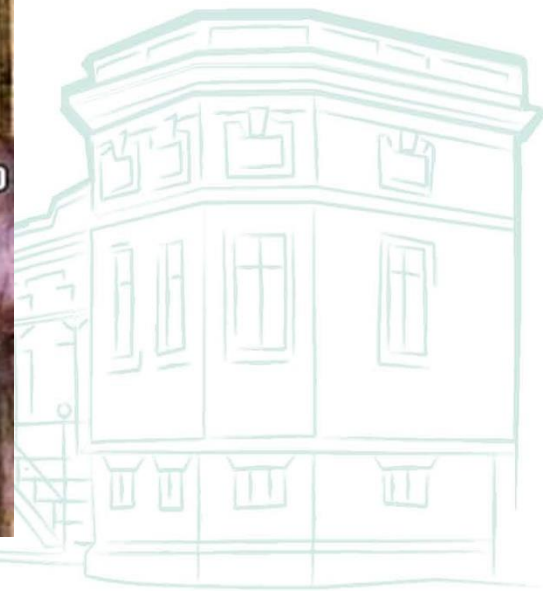
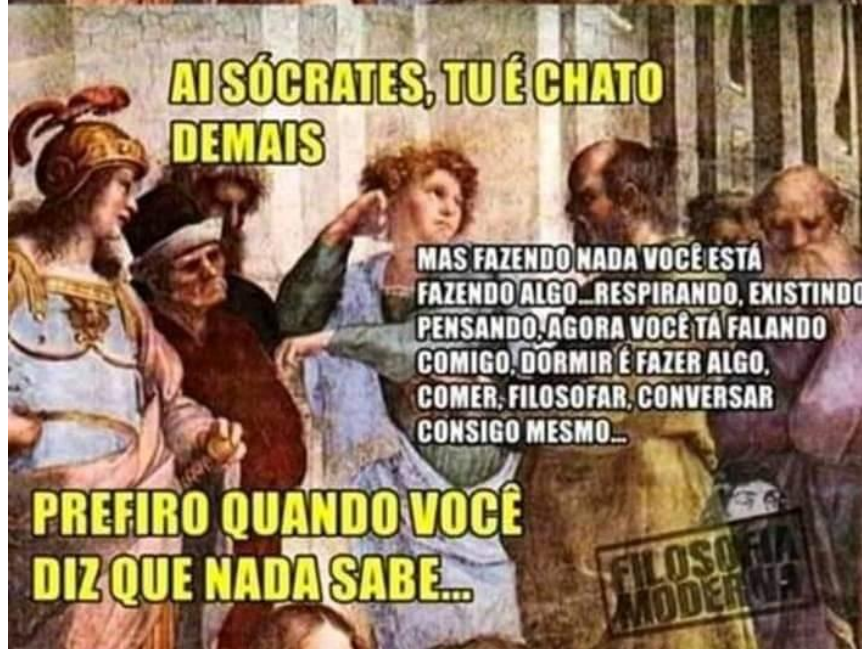


FIGURE 1. HIV RNA viral load and CD4⁺ counts trajectories during the first 3 years after the first HIV-positive serology. Note: HIV RNA viral load and CD4 cell count represent the median. Vertical lines depicting the distribution of HIV RNA virus load (log₁₀ scale) are 95% bootstrap confidence intervals.







Pesquisa clínica em prognóstico

- **Regras de previsão clínica** são ferramentas que quantificam a contribuição de sinais, sintomas, história de exposições, testes diagnósticos ou outras informações clínicas, e assim fazendo estratificam os pacientes de acordo com a probabilidade do paciente apresentar a condição de interesse, tanto para *diagnóstico* quanto para *prognóstico*.
- As **regras de decisão** são regras de predição que recomendam um curso de ação atrelado com as predições individuais.



Modelos de previsão

- Clinical
- Prognostic
- Diagnostic
- Prediction
- Decision
- Model
- Rule
- Guide
- Tool

-
- Decision support tool
 - Nomograms [MeSH]
 - Decision Support Techniques [MeSH]
 - Decision Support Systems, Clinical [MeSH]





Modelos de previsão

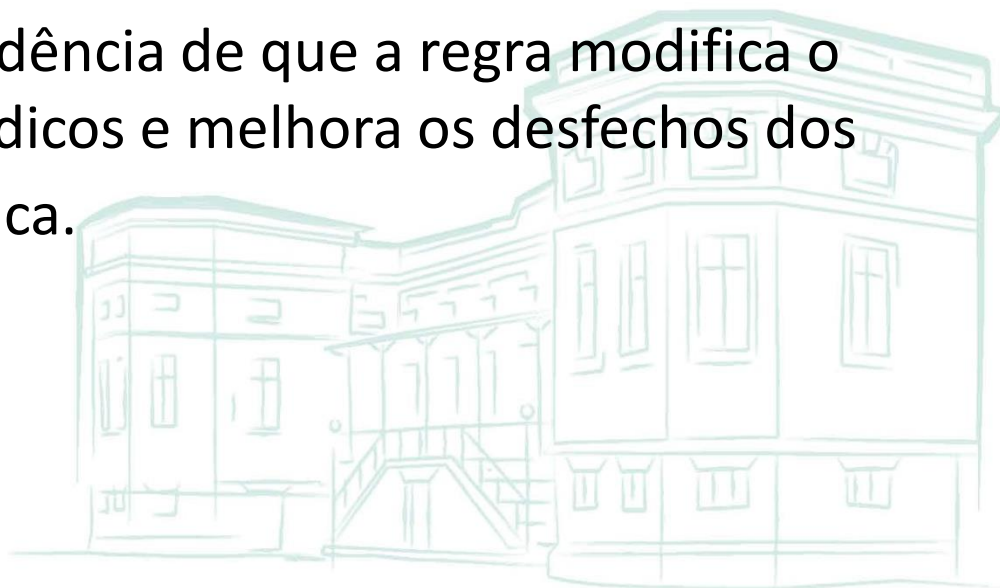
Table 2.1 Some areas of application of clinical prediction models

Application area	Example in this chapter
<i>Public health</i>	
Targeting of preventive interventions	
Incidence of disease	Models for (hereditary) breast cancer
<i>Clinical practice</i>	
Diagnostic work-up	
Test ordering	Probability of renal artery stenosis
Starting treatment	Probability of deep venous thrombosis
Therapeutic decision-making	
Surgical decision making	Replacement of risky heart valves
Intensity of treatment	More intensive chemotherapy in cancer patients
Delaying treatment	Spontaneous pregnancy chances
<i>Research</i>	
Inclusion in an RCT	Traumatic brain injury
Covariate adjustment in an RCT	Primary analysis of GUSTO-III
Confounder adjustment with a propensity score	Statin effects on mortality
Case-mix adjustment	Provider profiling



Pesquisa clínica em prognóstico

- Desenvolvendo e testando uma regra de predição
 - Derivação – identificando elementos com poder preditivo
 - Evidencia de desempenho reprodutível
 - Validação limitada (temporal ou amostras partidas)
 - Validação ampla (aplicação do modelo em outras localidades com variações de prevalência de desfechos e de preditores)
 - Análise de impacto – evidência de que a regra modifica o comportamento dos médicos e melhora os desfechos dos pacientes na prática clínica.



Pesquisa clínica em prognóstico

- **Nível 4**
 - A regra foi derivada mas não validada, ou validade em amostras partidas, bases retrospectivas ou técnicas estatísticas. Uso não recomendado.
- **Nível 3**
 - A regra passou por validação limitada em apenas uma amostra. O uso deve ser criterioso e somente se os pacientes apresentarem características semelhantes aos estudados.
- **Nível 2**
 - Bom desempenho em estudo multicêntrico com todo o espectro da condição de interesse ou em diversos estudos pequenos em diferentes localidades. Nesta condição não há garantias de benefício para o paciente.
- **Nível 1**
 - Uma validação prospectiva + uma avaliação de impacto demonstrando benefício. Recomendado para uso

Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack

Lancet 2007; 369: 283-92

S Claiborne Johnston, Peter M Rothwell, Mai N Nguyen-Huynh, Matthew F Giles, Jacob S Elkins, Allan L Bernstein, Stephen Sidney

- [1 point] age ≥ 80 years
- [1] blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg
- [1] unilateral weakness
- [1] speech impairment without weakness
- [2] duration ≥ 60 min
- [1] duration 10–59 min
- [1] diabetes

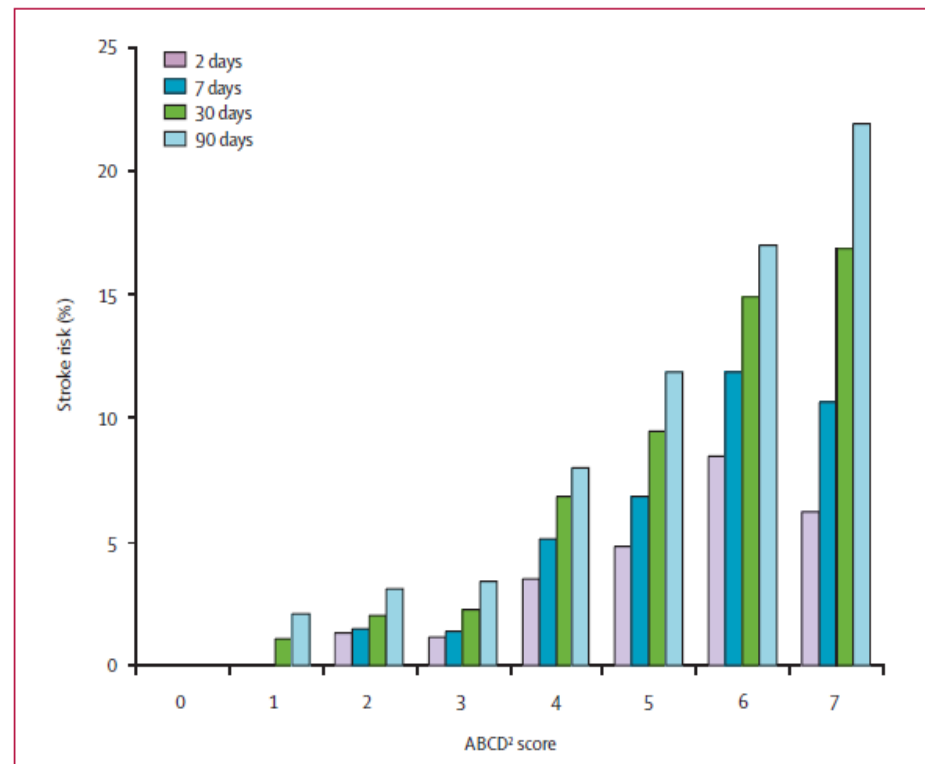


Figure: Short-term risk of stroke by ABCD² score in six groups combined (n=4799)

	Derivation groups		Validation groups			
	California emergency department (n=1707)	Oxford population-based (n=209)*	California emergency department (n=1069)	California clinic (n=962)	Oxford population-based (n=547)	Oxford clinic (n=315)†
Group characteristics						
Location of population	San Francisco Bay Area	Oxfordshire, UK	San Francisco Bay Area	San Francisco Bay Area	Oxfordshire, UK	Oxfordshire, UK
Population size	2.6 million	105 000	2.7 million	2.7 million	91 106	500 000
Period	Mar 1997–Feb 1998	Jan 1981–Dec 1986	Mar 1998–Feb 1999	Mar 1998–Feb 1999	Apr 2002–Mar 2005	Apr 2002–Mar 2005
Location of initial ascertainment	16 emergency departments	10 family practices	16 emergency departments	16 primary care clinics	9 family practices	Hospital-based TIA clinic
Symptom onset to evaluation, median days (IQR)	0 (0–0)	1 (0–3)	0 (0–0)	1 (0–2)	0 (0–2)	1 (0–3)
Demographic characteristics, number (%)						
Age >60 years	1325 (78%)	167 (80%)	872 (80%)	722 (75%)	411 (75%)	208 (66%)
Female sex	899 (53%)	97 (46%)	559 (52%)	507 (53%)	300 (55%)	171 (54%)
White, non-Hispanic	1226 (80%)	206 (99%)	760 (70%)	671 (70%)	519 (95%)	296 (94%)
Medical history, number (%)						
Diabetes	332 (19%)	9 (4%)	210 (19%)	169 (18%)	49 (9%)	33 (10%)
Hypertension	988 (58%)	79 (38%)	619 (57%)	515 (54%)	233 (43%)	153 (50%)
Atrial fibrillation	151 (9%)	30 (14%)	78 (7%)	61 (6%)	61 (11%)	16 (5%)
Previous stroke	385 (23%)	0 (0%)		120 (12%)	63 (12%)	26 (8%)
Current cigarette smoking	200 (14%)	61 (29%)		169 (18%)	68 (12%)	63 (21%)
TIA symptoms, number (%)						
Duration 11–60 minutes	302 (18%)	62 (30%)	205 (19%)	153 (16%)	175 (32%)	101 (32%)
Duration >60 minutes	1139 (67%)	75 (37%)	779 (72%)	575 (60%)	274 (50%)	141 (45%)
Focal weakness	768 (45%)	112 (54%)	472 (44%)	322 (33%)	167 (31%)	112 (36%)
Change in speech	722 (42%)	82 (39%)	383 (35%)	245 (25%)	171 (31%)	113 (36%)
Examination findings, number (%)						
Systolic blood pressure >140 mm Hg	1281 (75%)	169 (81%)	857 (80%)	556 (60%)	297 (54%)	152 (48%)
Diastolic blood pressure >90 mm Hg	516 (30%)	103 (49%)	319 (30%)	262 (28%)	162 (30%)	90 (29%)
Management, number (%)						
Hospital admission	243 (14%)	12 (6%)	160 (15%)	31 (3%)	56 (10%)	14 (4%)
Aspirin	1154 (68%)	98 (47%)	735 (69%)	704 (73%)	451 (83%)	280 (89%)
Ticlopidine/clopidogrel	199 (12%)	0 (0%)	126 (12%)	84 (9%)	87 (16%)	19 (5%)
Anticoagulation	235 (14%)	11 (5%)	101 (9%)	64 (7%)	45 (8%)	12 (4%)
No antithrombotic therapy	143 (8%)	100 (48%)	165 (15%)	130 (14%)	32 (6%)	22 (7%)

*Data missing for duration of TIA symptoms in four patients and for blood pressure in three patients. †Data missing for duration of TIA symptoms in one patient and for blood pressure in two patients.

Table 1: Characteristics of patients

	Overall	ABCD ² score								c statistic (95% CI)
		0	1	2	3	4	5	6	7	
California emergency department derivation group										
Patients	1707	6	39	143	262	429	395	361	72	
Stroke within 2 days	83 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	4 (2%)	19 (4%)	21 (5%)	31 (9%)	6 (8%)	0.66 (0.60-0.71)
Stroke within 7 days	103 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	4 (2%)	25 (6%)	25 (6%)	40 (11%)	7 (10%)	0.66 (0.62-0.71)
Stroke within 90 days	180 (11%)	0 (0%)	1 (3%)	5 (3%)	8 (3%)	37 (9%)	49 (12%)	62 (17%)	18 (25%)	0.67 (0.63-0.71)
Oxford population-based derivation group										
Patients	203	4	14	27	25	43	54	36	0	
Stroke within 2 days	9 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	4 (7%)	3 (8%)	0 (0%)	0.72 (0.60-0.84)
Stroke within 7 days	17 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	3 (7%)	7 (13%)	6 (17%)	0 (0%)	0.72 (0.62-0.82)
Stroke within 90 days	29 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (12%)	7 (16%)	10 (19%)	9 (25%)	0 (0%)	0.69 (0.60-0.77)
California emergency department validation group										
Patients	1069	2	16	65	176	259	247	247	57	
Stroke within 2 days	51 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	6 (3%)	9 (3%)	11 (4%)	21 (9%)	3 (5%)	0.62 (0.54-0.69)
Stroke within 7 days	71 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	6 (3%)	14 (5%)	16 (6%)	26 (11%)	7 (12%)	0.63 (0.57-0.69)
Stroke within 90 days	106 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6%)	8 (5%)	20 (8%)	25 (10%)	39 (16%)	10 (18%)	0.64 (0.58-0.69)
California clinic validation group										
Patients	962	15	65	148	198	230	167	113	26	
Stroke within 2 days	16 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (2%)	5 (3%)	5 (4%)	0 (0%)	0.72 (0.61-0.82)
Stroke within 7 days	29 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	6 (3%)	11 (7%)	8 (7%)	2 (8%)	0.75 (0.68-0.83)
Stroke within 90 days	56 (6%)	0 (0%)	2 (3%)	3 (2%)	6 (3%)	12 (5%)	16 (10%)	12 (11%)	5 (19%)	0.68 (0.61-0.75)
Oxford population-based validation group										
Patients	543	5	38	102	116	133	83	64	2	
Stroke within 2 days	20 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	3 (2%)	5 (6%)	9 (14%)	1 (50%)	0.79 (0.68-0.90)
Stroke within 7 days	29 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)	4 (3%)	6 (7%)	16 (25%)	1 (50%)	0.83 (0.75-0.91)
Stroke within 90 days	48 (9%)	0 (0%)	1 (3%)	4 (4%)	3 (3%)	9 (7%)	12 (14%)	18 (28%)	1 (50%)	0.75 (0.67-0.82)
Oxford clinic validation group										
Patients	315	15	19	58	70	71	48	31	3	
Stroke within 2 days	9 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (4%)	2 (4%)	3 (10%)	0 (0%)	0.73 (0.57-0.89)
Stroke within 7 days	17 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	8 (11%)	3 (6%)	5 (16%)	0 (0%)	0.74 (0.64-0.84)
Stroke within 90 days	22 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)	8 (11%)	6 (13%)	5 (16%)	1 (33%)	0.75 (0.67-0.84)

Data are number or number (%), unless otherwise stated.

Table 4: 2-day, 7-day, and 90-day risk of stroke by ABCD² score



SEU
ARTIGO
APÓS
VÁRIAS
REVISÕES





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



fim

