



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Epidemiologia clínica

Pedro Emmanuel Brasil

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Fundação Oswaldo Cruz

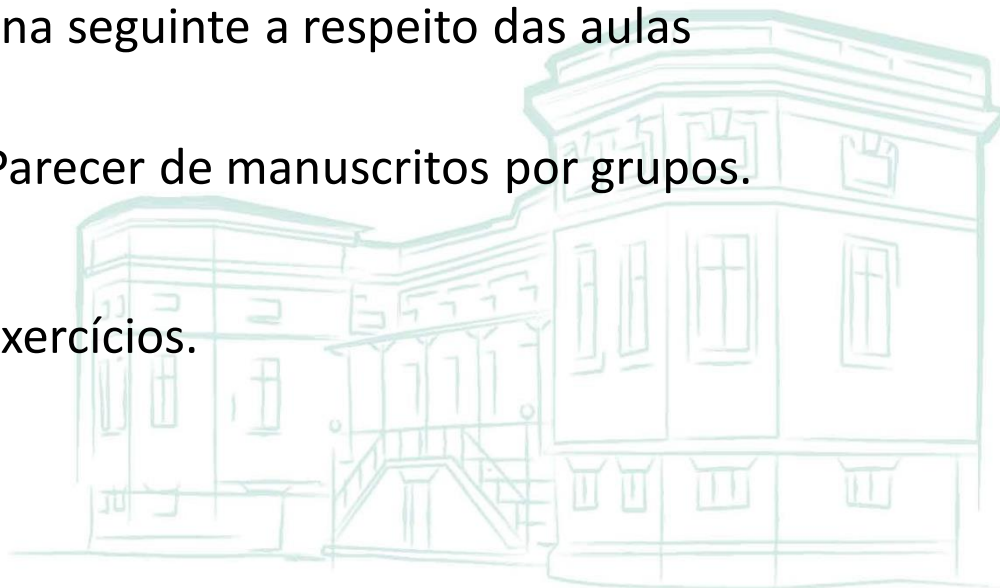
2020





Organização do curso

- Ementa, aulas, exercícios etc...
 - https://lives.ini.fiocruz.br/cursos/epidemiologia_clinica/
 - <https://ead.ini.fiocruz.br/>
- Processo
 - Aulas expositivas numa semana.
 - Exercícios entregues com antecedência.
 - Oficina de exercícios na semana seguinte a respeito das aulas expositivas.
 - Seminário na última sessão. Parecer de manuscritos por grupos.
- Avaliação
 - Participação nas oficinas de exercícios.
 - Participação dos seminários.





Bibliografia principal

- Designing clinical research / Stephen B Hulley. [et al.]. — 4th ed. ISBN 978-1-60831-804-9





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Sessão 1

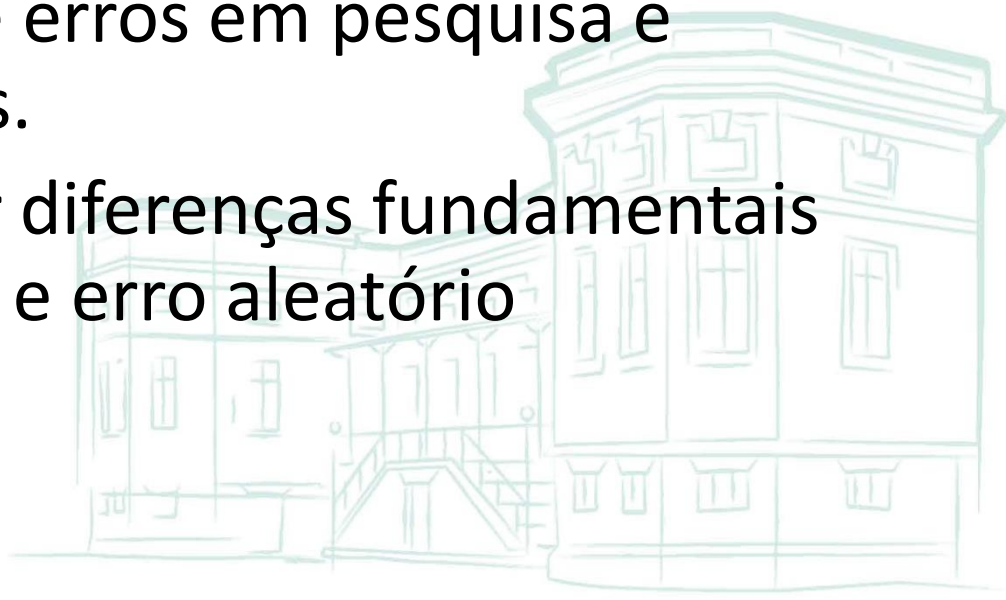
Introdução a epidemiologia clínica e
pesquisa clínica





Objetivo da sessão

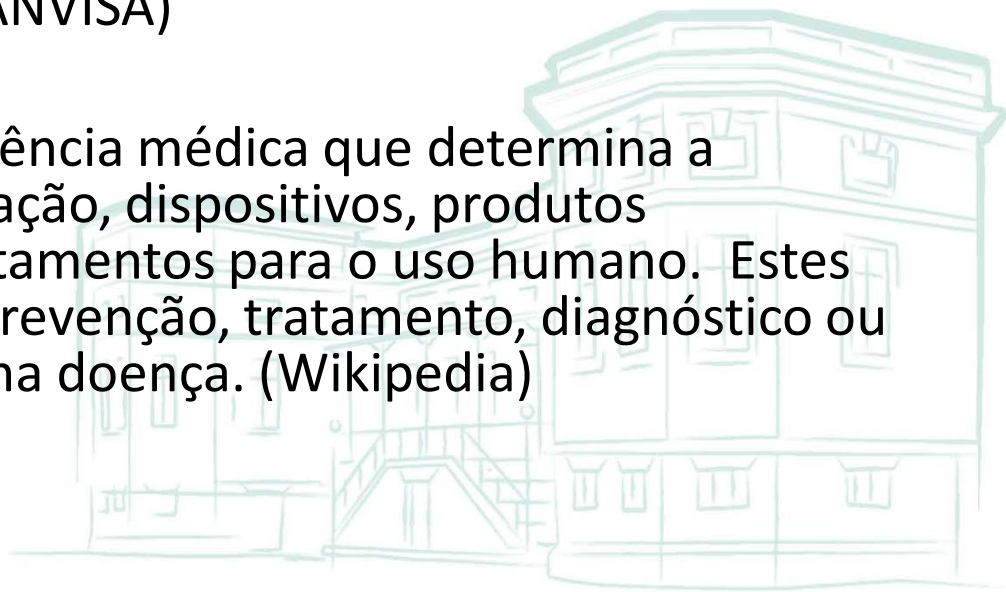
- Entender e identificar conceitos primordiais de pesquisa clínica.
- Entender os conceitos envolvidos nos delineamentos mais comuns utilizados na área da pesquisa clínica.
- Entender conceitos de erros em pesquisa e medidas para evitá-los.
- Ser capaz de entender diferenças fundamentais entre erro sistemático e erro aleatório (imprecisão)





Pesquisa clínica

- Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. (EMEA, 1997)
- Pesquisa Clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são os termos utilizados para denominar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos. (ANVISA)
- Pesquisa clínica é o ramo da ciência médica que determina a segurança e eficácia de medicação, dispositivos, produtos diagnósticos, e regimes de tratamentos para o uso humano. Estes poderiam ser utilizados para prevenção, tratamento, diagnóstico ou para alívio dos sintomas de uma doença. (Wikipedia)





Epidemiologia

- Mas... o que é epidemiologia (clínica)?





Epidemiologia

- Conceitos

1. Epidemiologia

- Estudo da distribuição e determinantes de frequências de doenças em populações humanas.
- Estudo da distribuição e determinantes de estados ou eventos relacionados a saúde de populações e a aplicação desse estudo para controle desses problemas / eventos.

2. Epidemiologia clínica

- Pesquisa da prática clínica (pragmática)
- Casamento entre métodos quantitativos utilizados por epidemiologistas no estudo de doenças em populações e a tomada de decisão em casos individuais na prática diária da medicina clínica.

Rothman. Modern Epidemiology. 2008; Sklo. Epidemiology beyond the basics. 2000; Haynes. Clinical Epidemiology. 2006; Last. What is clinical epidemiology? 1988.



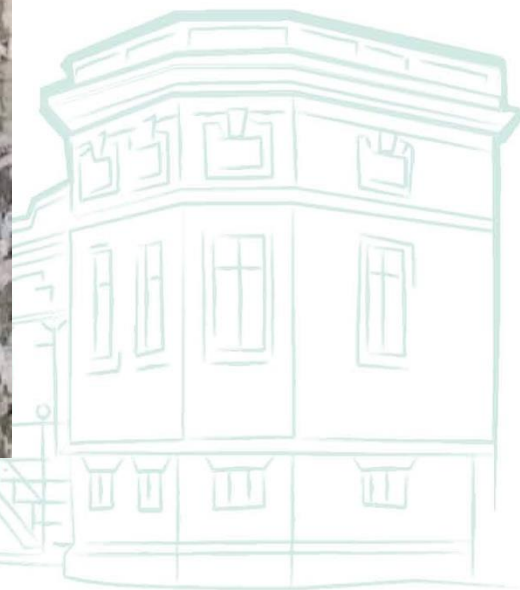
**MÃE JÚLIA
DO TCC**

**DESAZ TRABALHO MALFEITO
REVISÃO GRAMATICAL E DE ESTILO**

**AFASTA O ENCOSTO DA ABNT
REVISÃO DE FORMATAÇÃO SEGUNDO ENTIDADE
DA SUA CABEÇA**

**TRAZ SUA MONOGRAFIA
REVISADA EM ATÉ 03 DIAS**

**QUANTO MAIOR PRAZO, MAIS DOCE PAGAMENTO!
ACEITAMOS OFERENDA DE DEPÓSITO BANCÁRIO.**





Epidemiologia / Saúde Pública

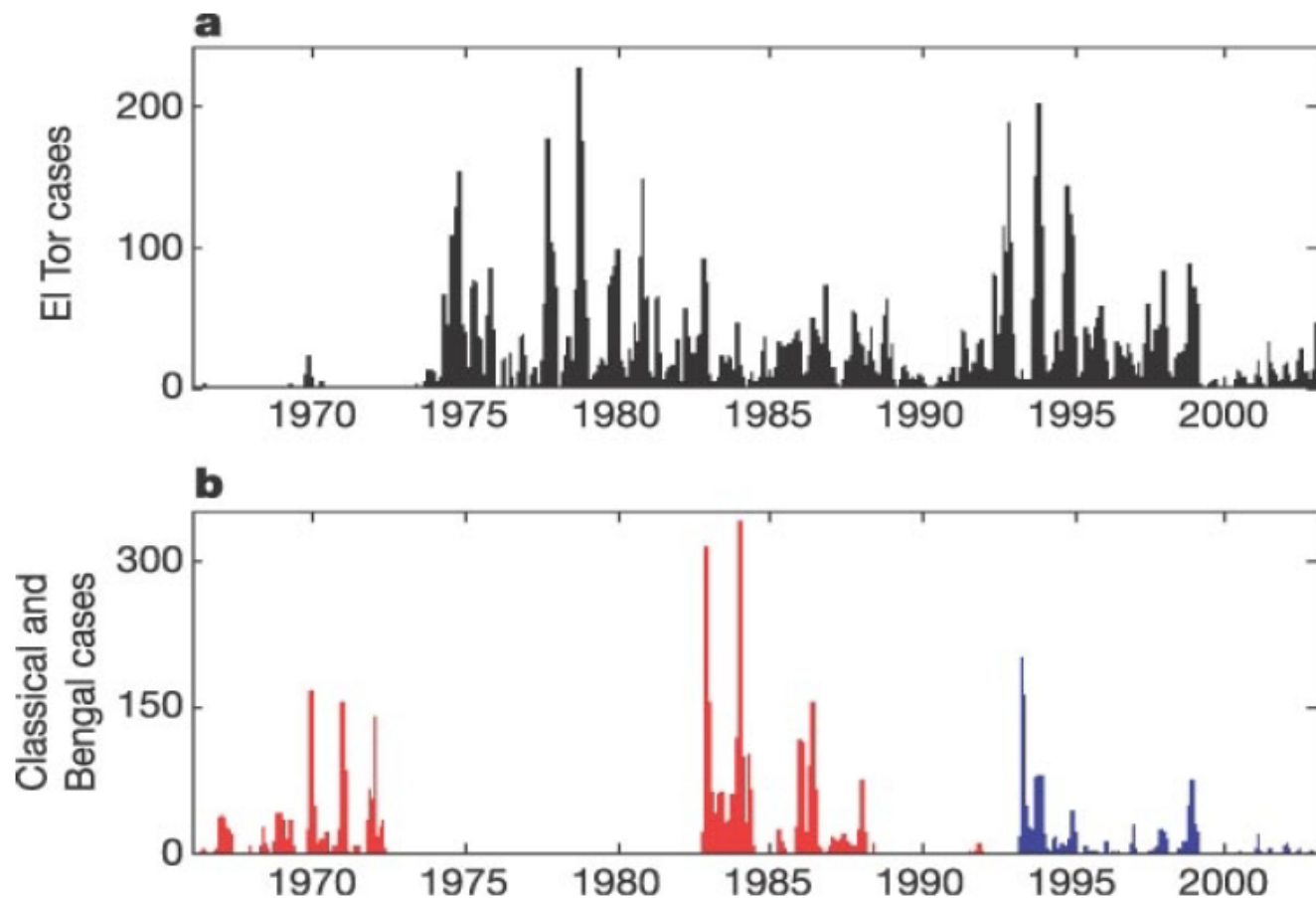
- A seguir exemplos de resultados de investigações de maior interesse para a epidemiologia em saúde pública ...



Countries reporting cholera in 2009



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved.



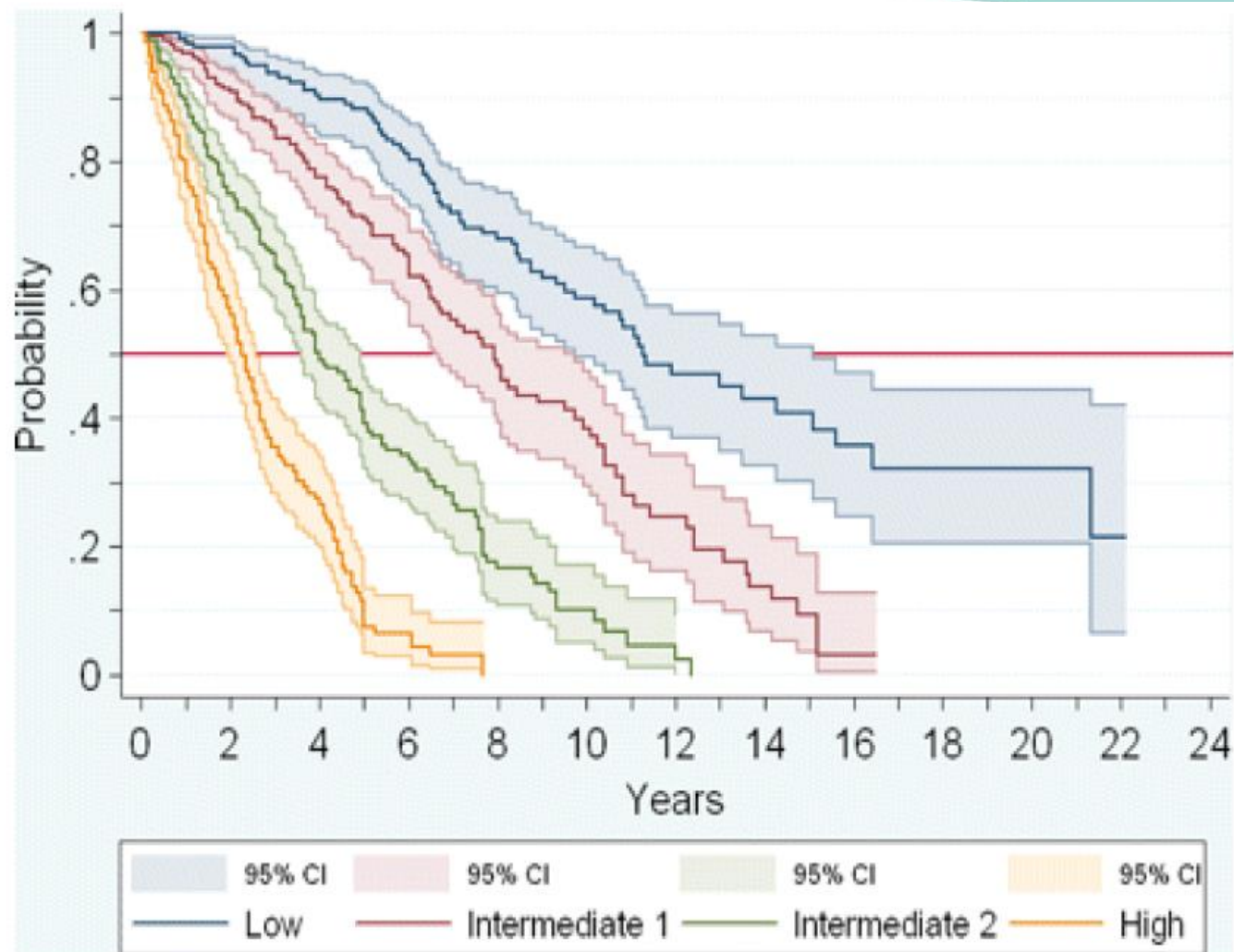
a, Cholera cases of the El Tor biotype. b, Cholera cases of the Classical biotype (red), and the Bengal strain (blue). Bengal cases were excluded before analysis because this strain belongs to a different serogroup (0139) from El Tor and Classical (01), and cross-immunity between serogroups seems to be absent²⁸. Population size was estimated using four census points and monthly demographic data adjusted for net emigration, and increased from 152,000 in 1966 to 223,000 in 2002 (not shown)



Epidemiologia / Pesquisa clínica

- A seguir exemplos de resultados de investigações de maior interesse para a epidemiologia clínica ou pesquisa clínica ...



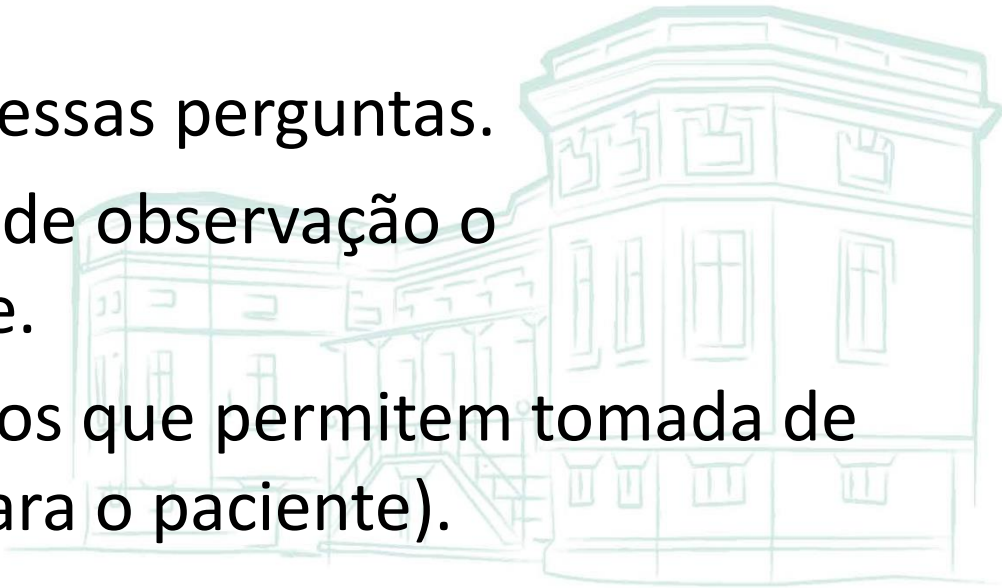


Actuarial survival curves of the 4 risk groups of patients according to the new PMF prognostic system



Epidemiologia / Pesquisa clínica

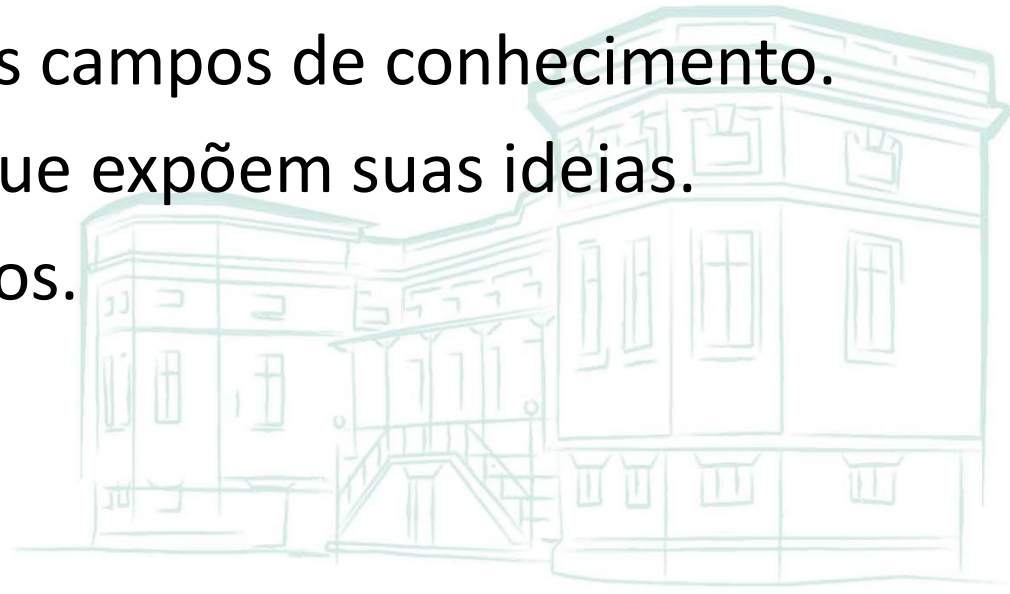
- Os pacientes perguntam...
 - O que eu tenho?
 - Quanto tempo de vida eu tenho?
 - Qual o melhor tratamento?
- Pesquisas clínicas ...
 - Ajudam a responder essas perguntas.
 - Usam como unidade de observação o paciente/participante.
 - Apresentam resultados que permitem tomada de decisão individual (para o paciente).





Desenvolvendo o plano

- De onde vem as perguntas e objetivos?
 - Da prática em saúde que encontram questões não solucionadas na literatura / evidência científica.
 - De estudos anteriores conduzidos pela equipe (fases de desenvolvimento)
 - Analogias com outros campos de conhecimento.
 - Contato com pares que expõem suas ideias.
 - Contato com os alunos.





Desenvolvendo o plano

- A pergunta conduzirá a uma investigação (**FINER**):
 - Factível (feasible)
 - Numero de participantes, conhecimento técnico, tempo e recurso financeiro, gerenciável no escopo, financiável.
 - Interessante (interesting)
 - Intriga o pesquisador, colaboradores e pares.





Desenvolvendo o plano

– Nova (novel)

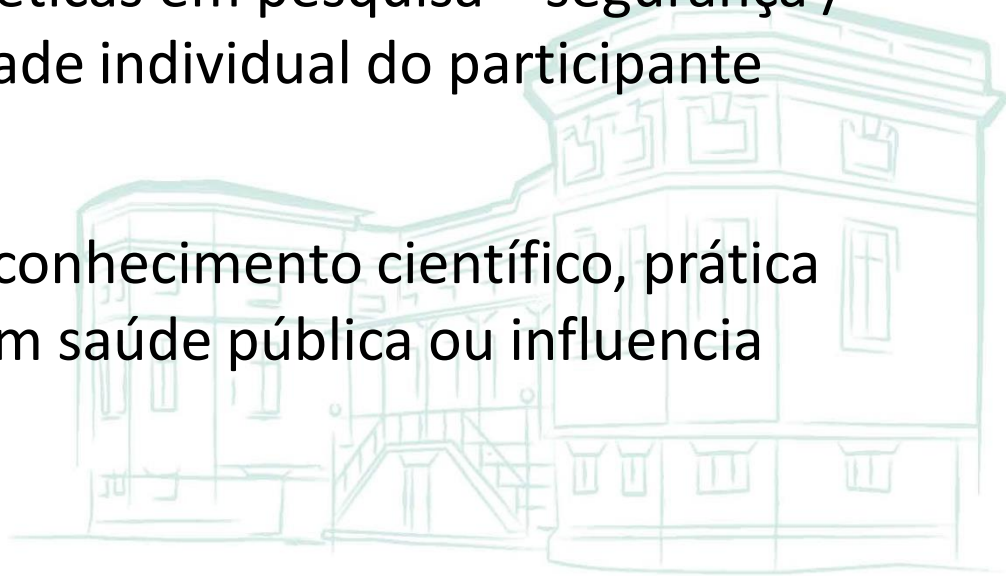
- Fornece novas evidências, confirma, refuta ou estende achados anteriores. Inova em conceitos, práticas em saúde, ou em metodologias.

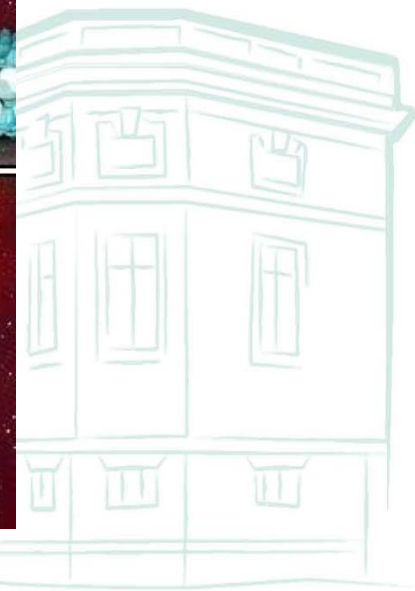
– Ética (ethical)

- Segue as normativas éticas em pesquisa – segurança / anonimato / privacidade individual do participante

– Relevante (relevant)

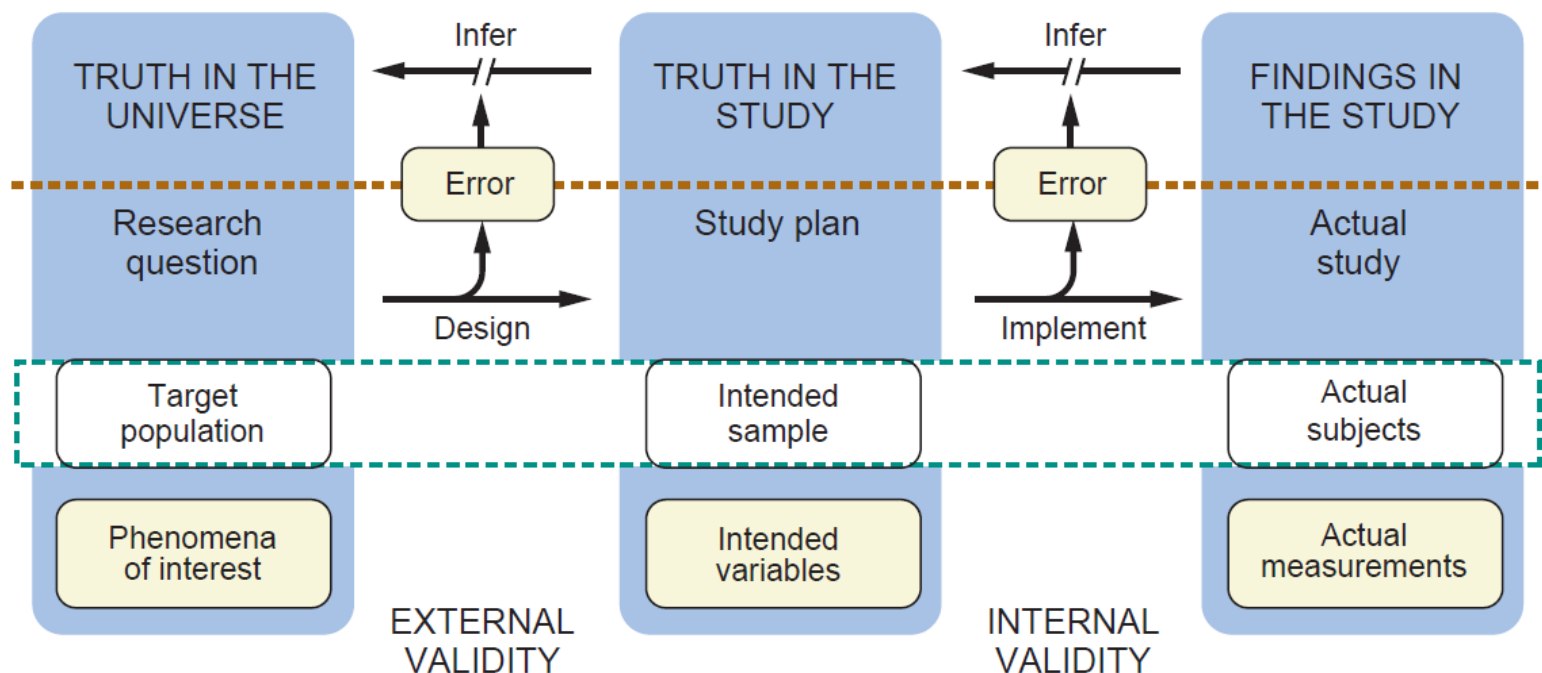
- Provável impacto no conhecimento científico, prática em saúde, políticas em saúde pública ou influencia novas pesquisas.





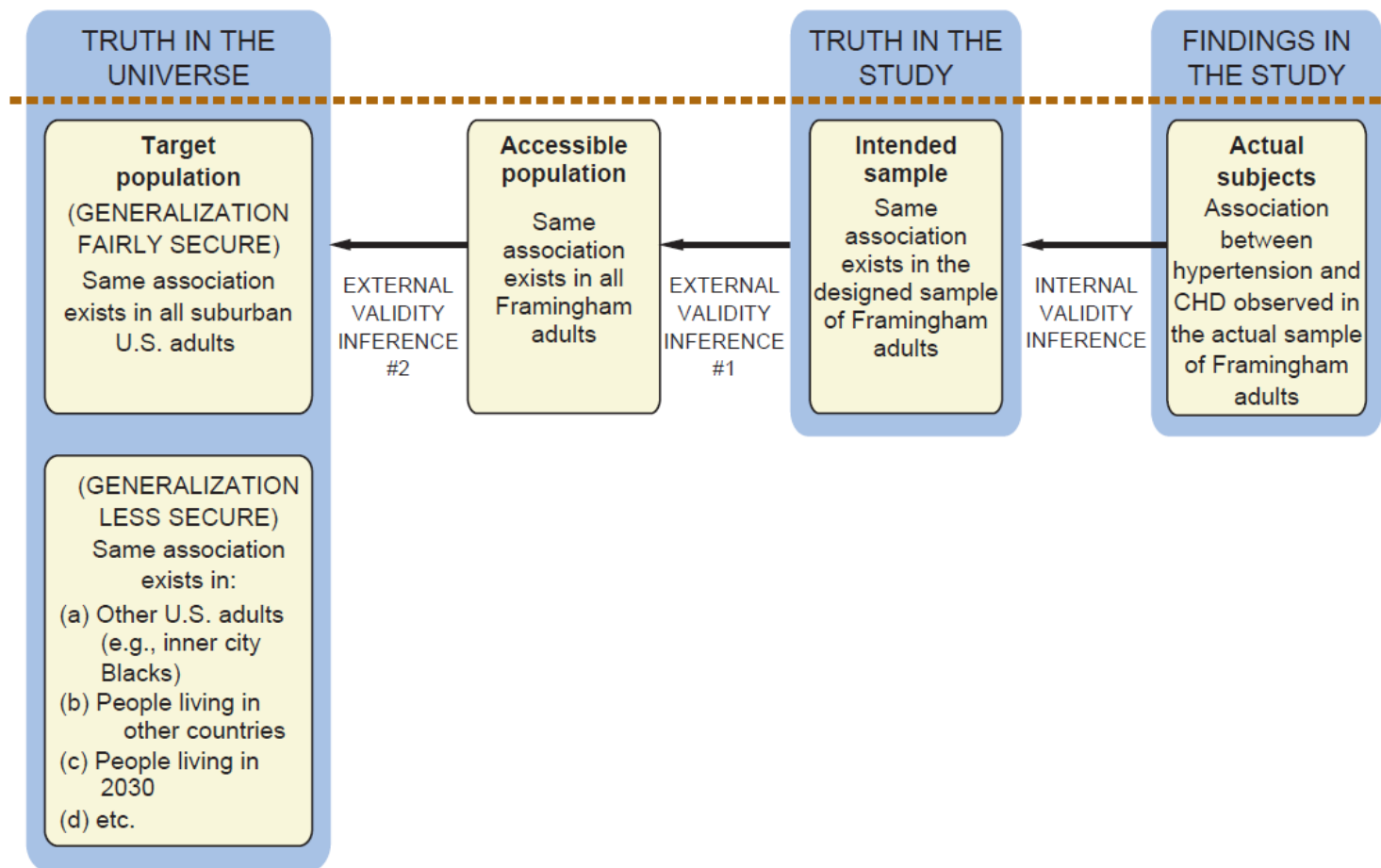
Desenvolvendo o plano

- População e amostra:
 - Dedução e inferência.



Desenvolvendo o plano

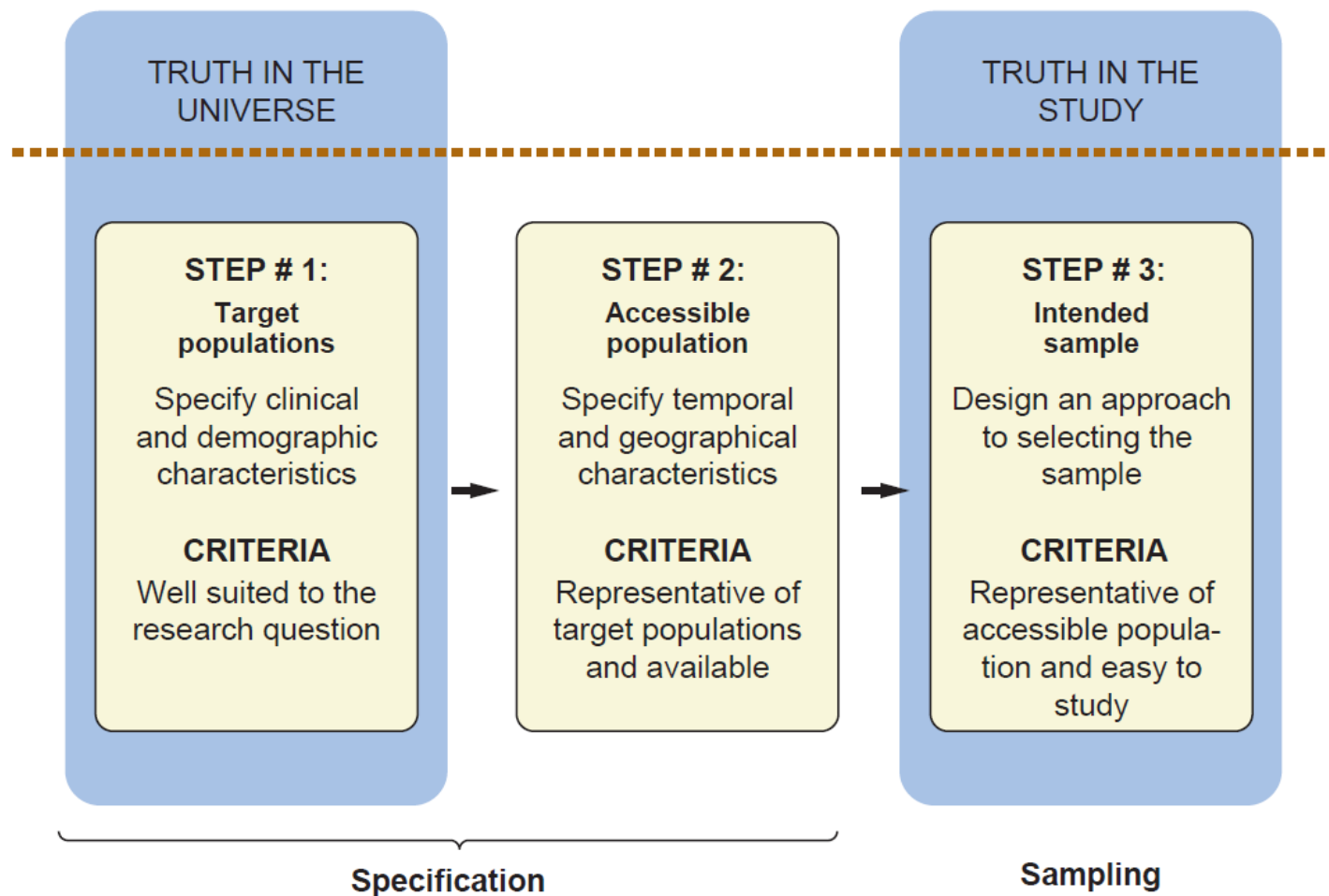
Inferência: resultado da amostra serve pra população de interesse?



■ **FIGURE 3.2** Inferences in generalizing from the study subjects to the target populations proceed from right to left.

Desenvolvendo o plano

Dedução: amostra foi retirada da população de interesse?



■ FIGURE 3.3 Steps in designing the protocol for choosing the study subjects.



Amostragem

TABLE 3.1 DESIGNING SELECTION CRITERIA FOR A CLINICAL TRIAL OF LOW DOSE TESTOSTERONE VERSUS PLACEBO TO ENHANCE LIBIDO IN MENOPAUSE

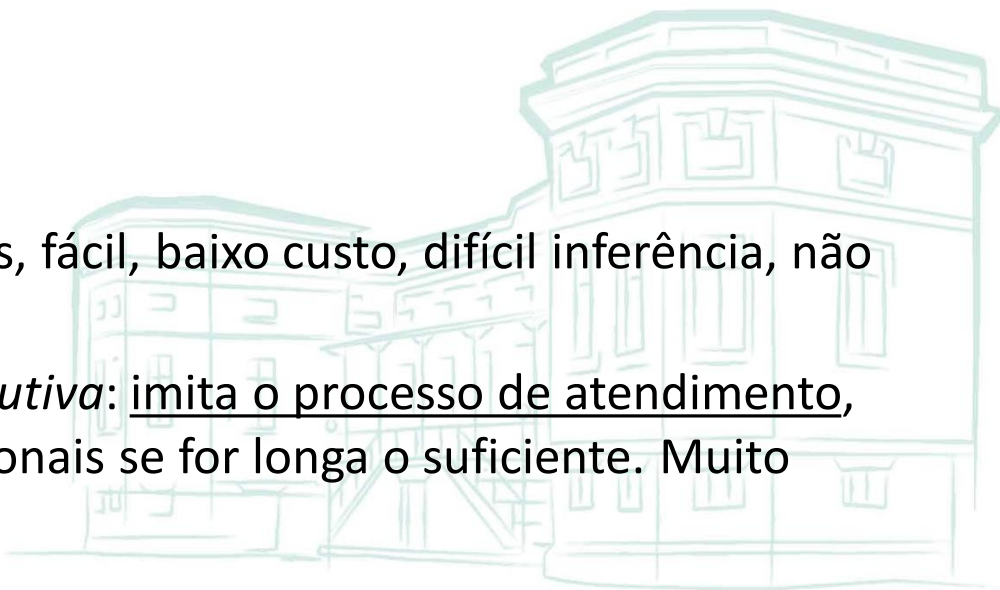
	DESIGN FEATURE	EXAMPLE
<i>Inclusion criteria</i> (be specific)	Specifying populations relevant to the research question and efficient for study:	
	Demographic characteristics	Women 50 to 59 years old
	Clinical characteristics	Good general health Has a sexual partner Is concerned about decreased libido
	Geographic (administrative) characteristics	Patients attending clinic at the investigator's hospital
	Temporal characteristics	Between January 1 and December 31 of specified year
<i>Exclusion criteria</i> (be parsimonious)	Specifying subsets of the population that will <i>not</i> be studied because of:	
	A high likelihood of being lost to follow-up	Alcoholic Plans to move out of state
	An inability to provide good data	Disoriented Has a language barrier*
	Being at high risk of possible adverse effects	History of myocardial infarction or stroke

*Alternatives to excluding those with a language barrier (when these subgroups are sizeable and important to the research question) would be collecting nonverbal data or using bilingual staff and questionnaires.



Amostragem

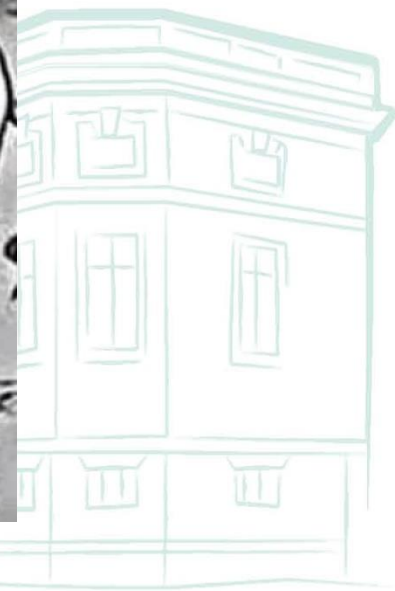
- Amostragem / Casuística / Recrutamento
 - Pontos principais:
 - Representação / generalização / **inferência** -> viés
 - Tamanho amostral -> precisão (erro aleatório)
 - Critérios de inclusão e exclusão
 - Forma de amostrar
 - Não probabilística
 - *Conveniência*: simples, fácil, baixo custo, difícil inferência, não reprodutível
 - *Sequencial ou consecutiva*: imita o processo de atendimento, inclui fenômenos sazonais se for longa o suficiente. Muito utilizada.





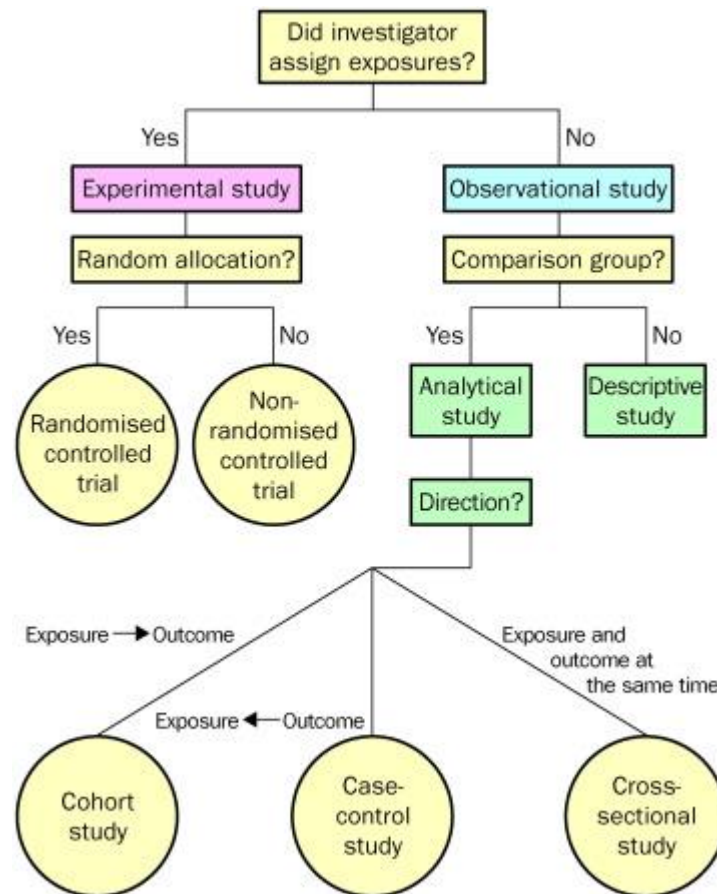
Amostragem

- *Sistemática*: justificado por questões operacionais. (e.g. atendidos entre 8h e 12h, ou atendidos de segunda-feira a quinta-feira)
- Probabilística
 - *Aleatória simples*: lista (ou baú) com opções para sorteio.
 - *Aleatória estratificada*: mesmo que simples, em mais de um grupo definido (e.g. doença leve e doença grave).
 - *Aleatória por conglomerado (cluster)*: Sorteios de sujeitos dentro de grupos. (e.g. escolas -> turmas -> crianças).
 - *Aleatório + sistemático*: mais complicado e sem qualquer vantagem sobre as demais.
- Se a população for bem definida, as amostragens probabilísticas facilitam a inferência.



Classificando estudos

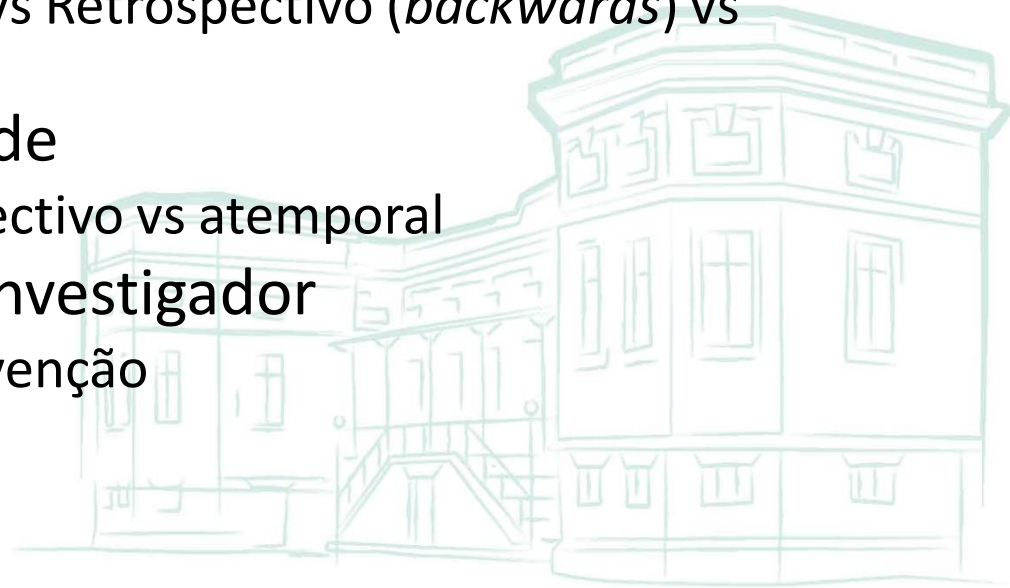
- Os principais delineamentos em pesquisa clínica são:





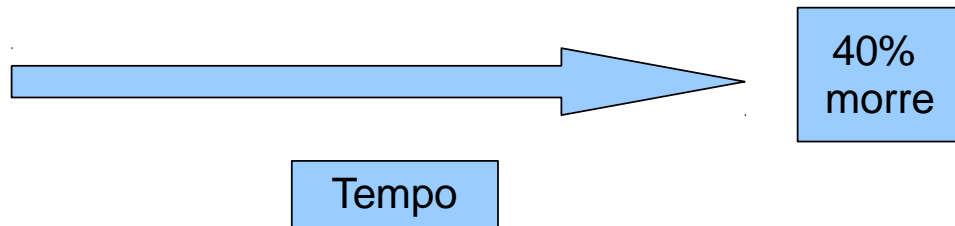
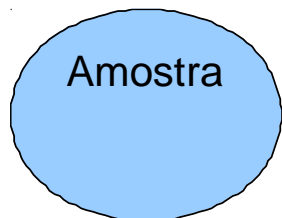
Classificando estudos

- As classificações são sempre para fins didáticos:
 - Quanto a amostragem
 - Completo (censo) vs incompleto
 - Quanto a comparação
 - Descritivo vs analítico
 - Quanto a direção
 - Prospectivo (*forward*) vs Retrospectivo (*backwards*) vs adirecional
 - Quanto a temporalidade
 - Prospectivo vs retrospectivo vs atemporal
 - Quanto a atuação do investigador
 - Observacional vs intervenção

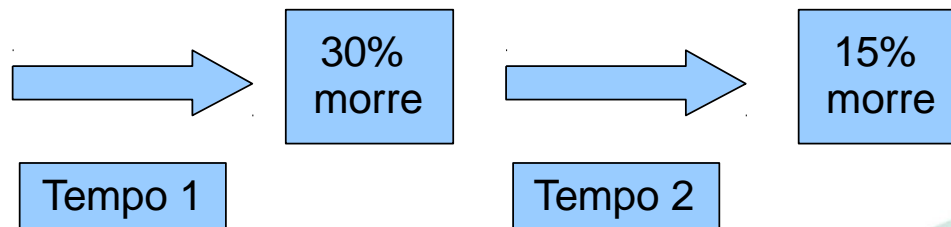
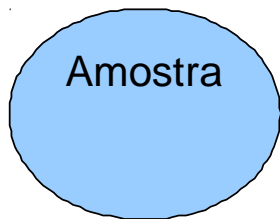


Estudos de coorte

Descritivos

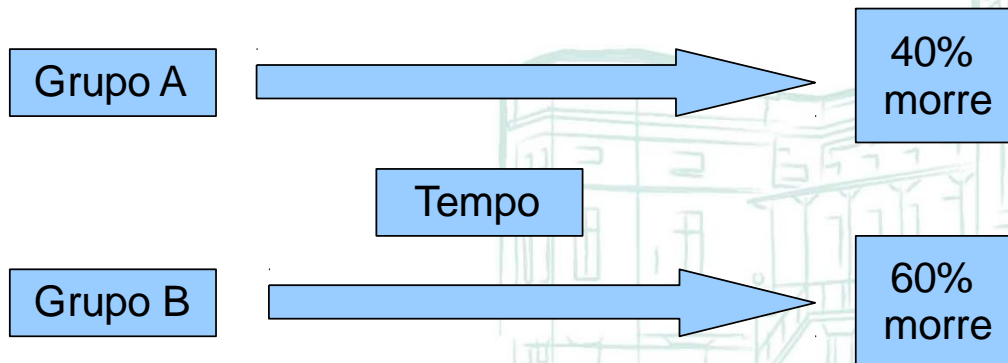
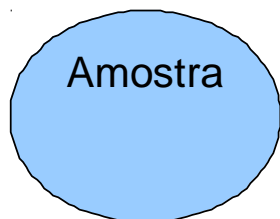


Risco de morte ao final do período



Risco de morte decomposto em vários períodos

Analíticos

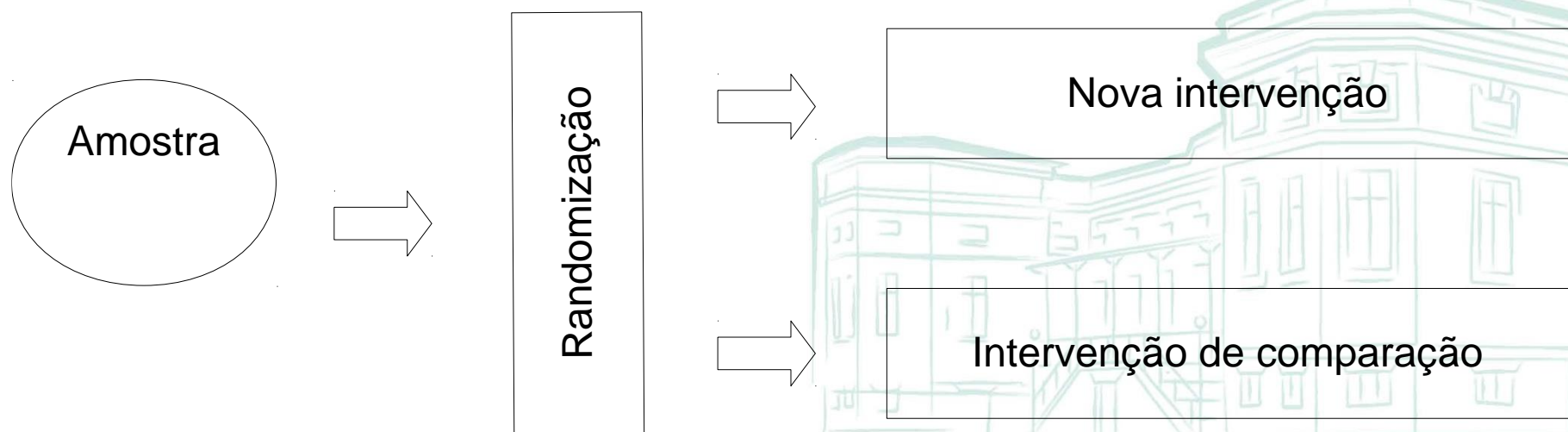


Risco de morte em grupos com diferentes características



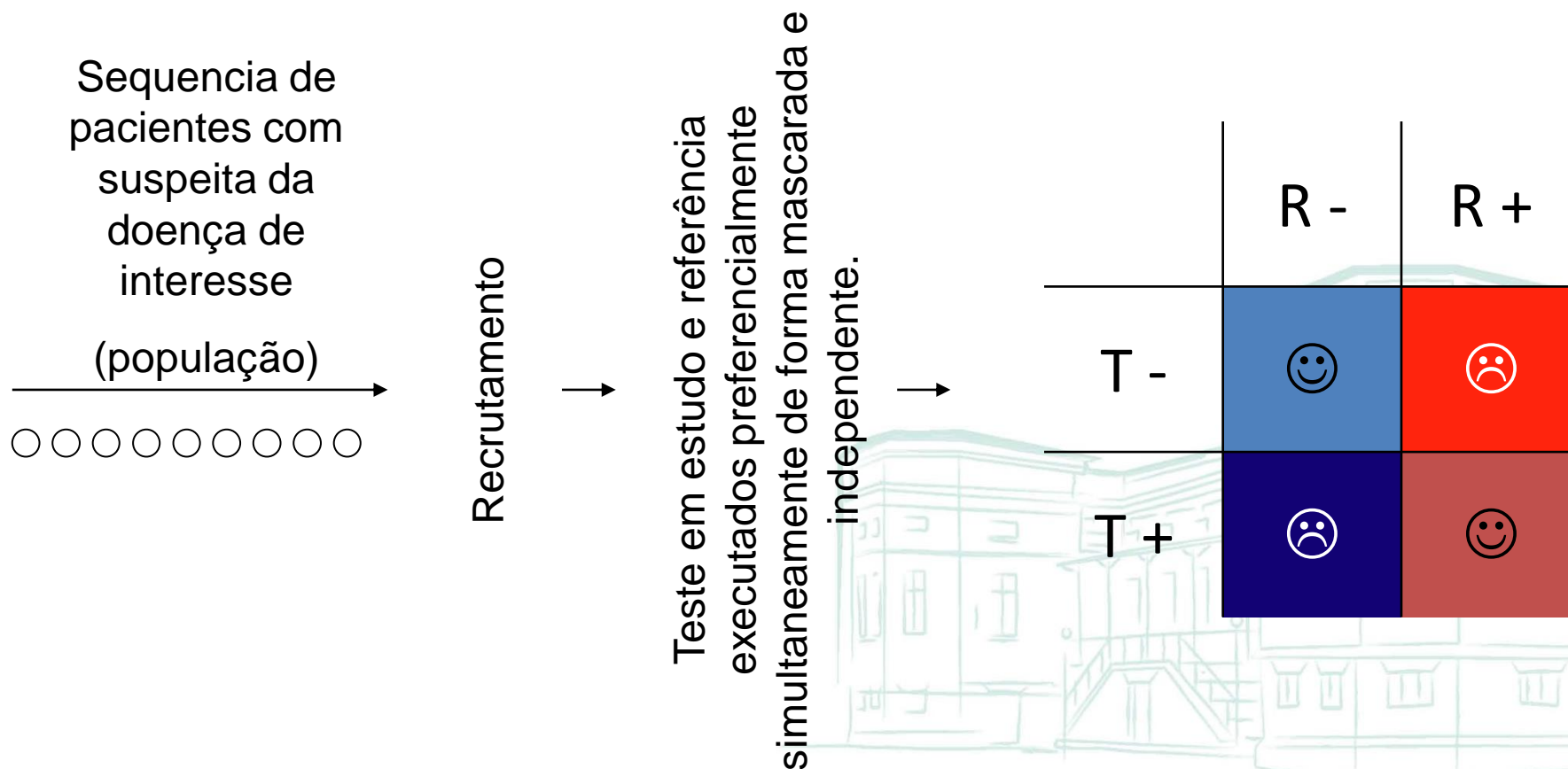
Estudos de intervenção

- *Observacional com seguimento (coorte)*: sujeitos livre do evento ao início são aferidos em pelo menos dois momentos no tempo.
- *Intervenção*: investigador escolhe quem recebe a exposição (intervenção)



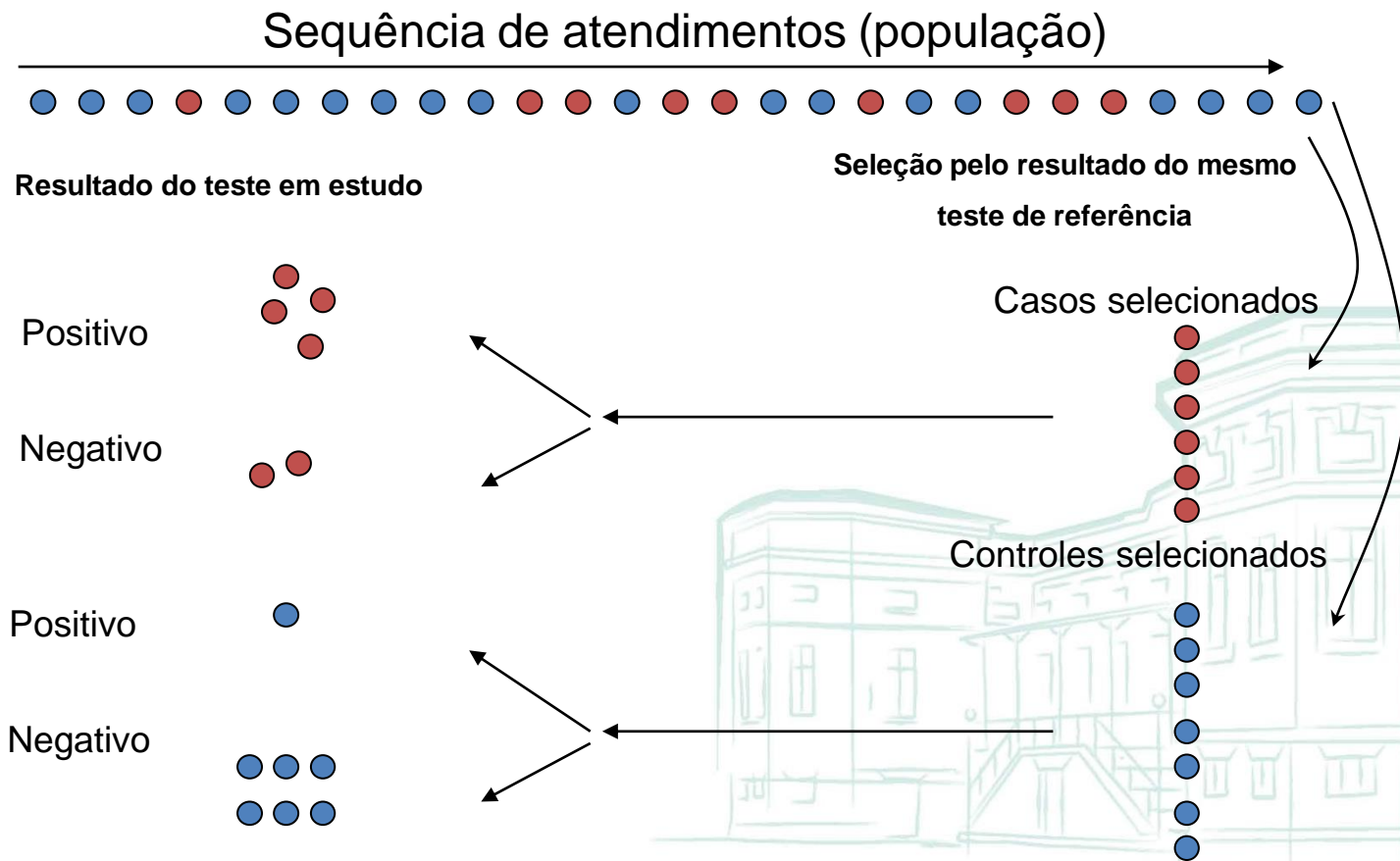
Estudos seccionais

- Participantes avaliados em um único tempo
- Amostragem probabilística ou consecutiva



Estudos caso-control

- Elemento principal: seleção pela definição do desfecho.



Desenvolvendo o plano

Consumo de peixe modifica o risco de doença coronariana?

TABLE 1.2 EXAMPLES OF CLINICAL RESEARCH DESIGNS TO FIND OUT WHETHER FISH INTAKE REDUCES CORONARY HEART DISEASE RISK

EPIDEMIOLOGIC DESIGN	KEY FEATURE	EXAMPLE
<i>Observational Designs</i>		
Cohort study	A group of subjects identified at the beginning and followed over time	The investigator measures fish intake in a group of subjects at baseline and periodically examines them at follow-up visits to see if those who eat more fish have fewer coronary heart disease (CHD) events.
Cross-sectional study	A group examined at one point in time	She interviews a group of subjects about current and past history of fish intake and correlates results with history of CHD and current coronary calcium score.
Case-control study	Two groups selected based on the presence or absence of an outcome	She examines a group of patients with CHD (the "cases") and compares them with a group who do not have CHD (the "controls"), asking about past fish intake.
<i>Clinical Trial Design</i>		
Randomized blinded trial	Two groups created by a random process, and a blinded intervention	She randomly assigns subjects to receive fish oil supplements or a placebo that is identical in appearance, then follows both treatment groups for several years to observe the incidence of CHD.



Copo da Filosofia



Otimista



Pessimista



Realista



Físico



Surrealista



Relativista



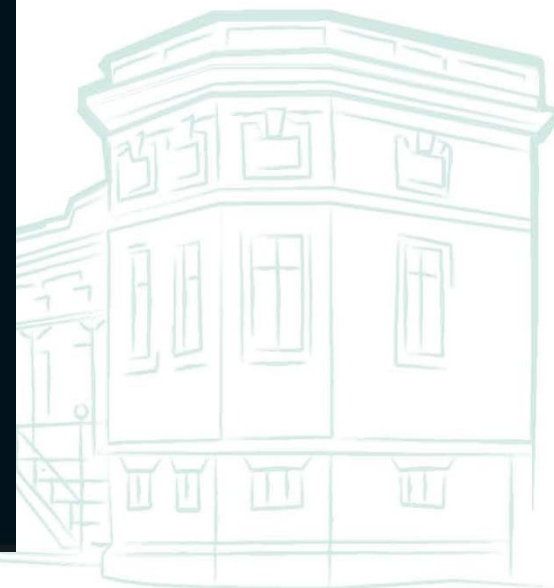
Utopista



Cético

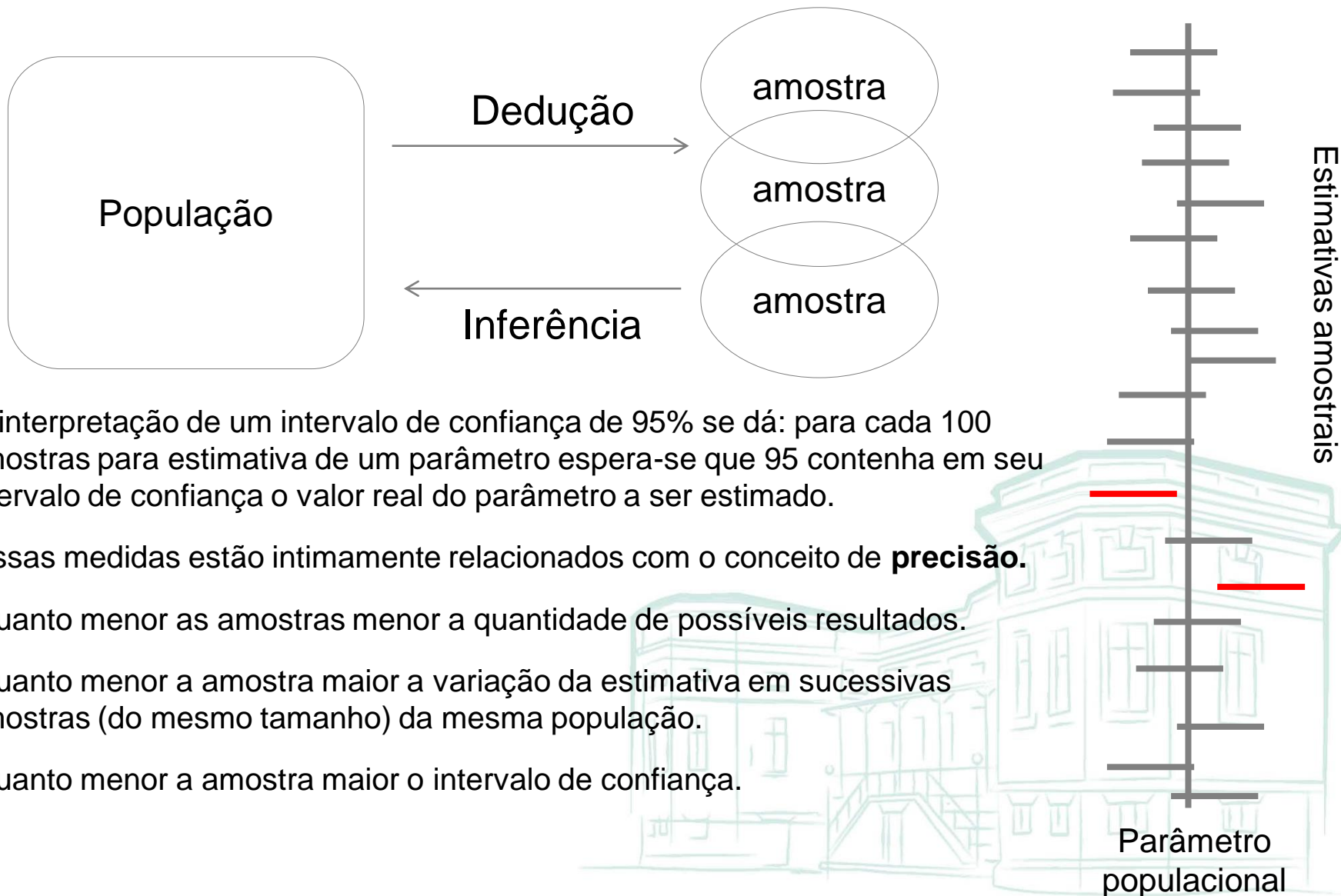


Minha Avó





Erro aleatório



.A interpretação de um intervalo de confiança de 95% se dá: para cada 100 amostras para estimativa de um parâmetro espera-se que 95 contenha em seu intervalo de confiança o valor real do parâmetro a ser estimado.

.Essas medidas estão intimamente relacionados com o conceito de **precisão**.

.Quanto menor as amostras menor a quantidade de possíveis resultados.

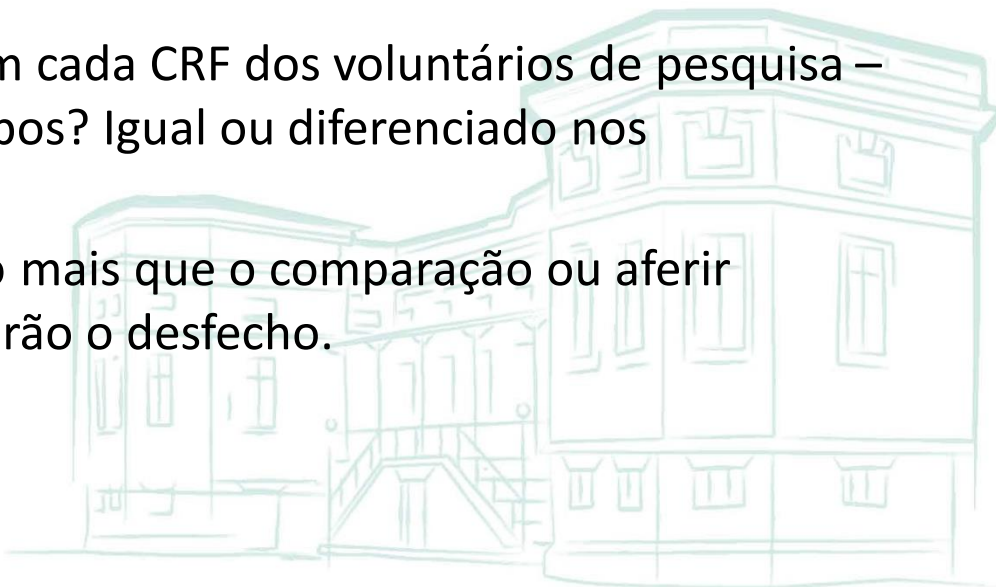
.Quanto menor a amostra maior a variação da estimativa em sucessivas amostras (do mesmo tamanho) da mesma população.

.Quanto menor a amostra maior o intervalo de confiança.



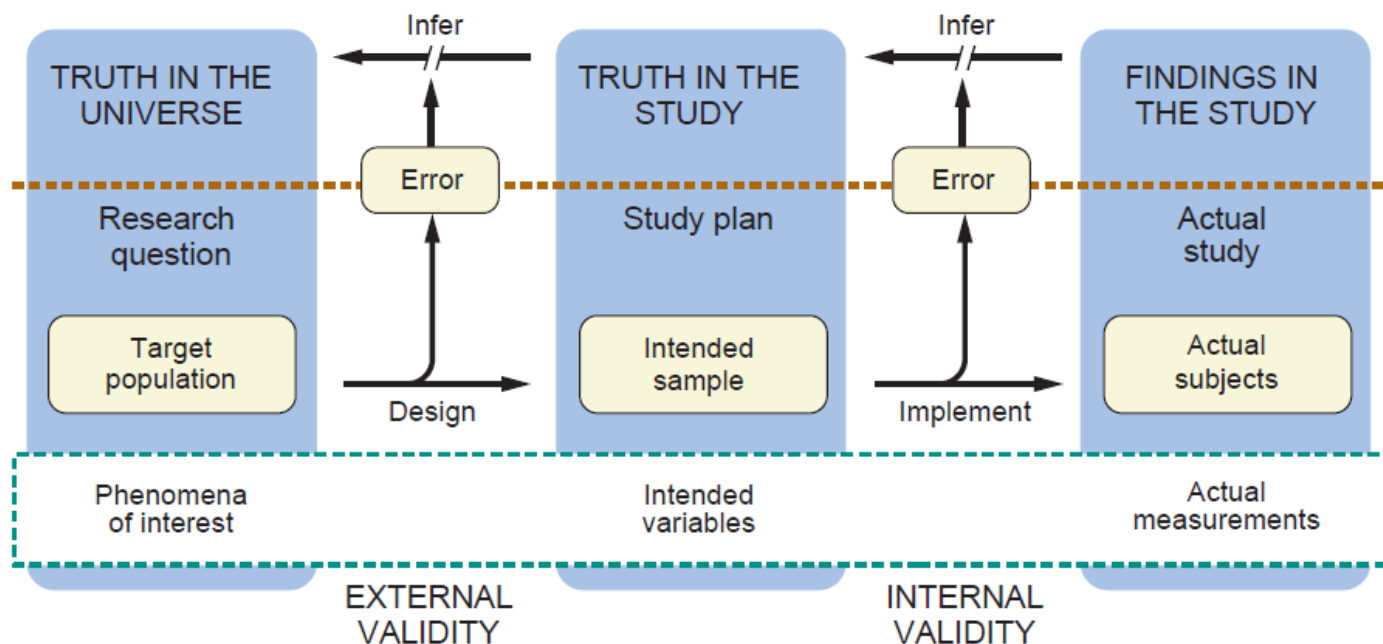
Erros sistemáticos

- *Informação* (condução da investigação).
- *Viés de Informação*: distorção da medida final por erros de aferição.
 - Resultado mostra que uma nova formulação tem maior biodisponibilidade em relação formulação antiga. Porém, verificou-se que a quantidade de estabilizante adicionada nas amostras do novo e o padrão eram diferentes.
 - 20% de campos em branco em cada CRF dos voluntários de pesquisa – igual ou diferenciado nos grupos? Igual ou diferenciado nos desfechos?
 - Observar o grupo intervenção mais que o comparação ou aferir melhor os sujeitos que não terão o desfecho.



Medições / Aferições

- Coleta de dados é intimamente relacionada com redução conceitual de fenômenos de interesse e capacidade de inferência a partir de resultados de testes diagnósticos.



■ FIGURE 4.1 Designing measurements that represent the phenomena of interest.



Medições / Aferições

TABLE 4.1 MEASUREMENT SCALES

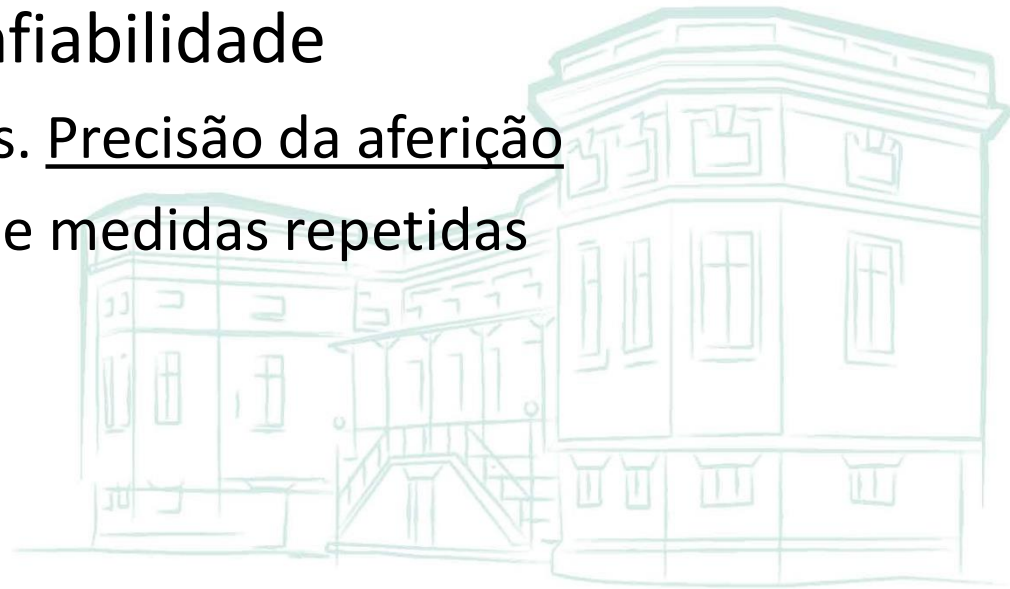
TYPE OF MEASUREMENT	CHARACTERISTICS OF VARIABLE	EXAMPLE	DESCRIPTIVE STATISTICS	STATISTICAL POWER
Categorical				
Dichotomous	Two categories	Vital status (alive or dead)	Counts, proportions	Low
Nominal	Unordered categories	Race; blood type	Same as above	Low
Ordinal	Ordered categories with intervals that are not quantifiable	Degree of pain; social class	In addition to the above: medians	Intermediate
Numeric				
Continuous or discrete [†]	Ranked spectrum with quantifiable intervals	Weight; number of cigarettes/day	In addition to the above: means, standard deviations	High

[†]Continuous variables have an infinite number of values (e.g., weight), whereas discrete numeric variables are more limited (e.g., number of cigarettes/day). Discrete variables that have a large number of possible values resemble continuous variables for practical purposes of power and analysis.



Medições / Aferições

- Conclusão <- Informação <- dado <- medições
- Variabilidade das aferições (erro aleatório).
 - *Observador*: quem manipula a aferição
 - *Instrumento de aferição*: teste, equipamento.
 - *Sujeito*: características biológicas
- Repordutibilidade / Confiabilidade
 - Precisão da estimativa vs. Precisão da aferição
 - Precisão (variabilidade) de medidas repetidas
 - Entre observadores
 - Intra observador
 - *Multi-rater, multi-reader*





Medições / Aferições

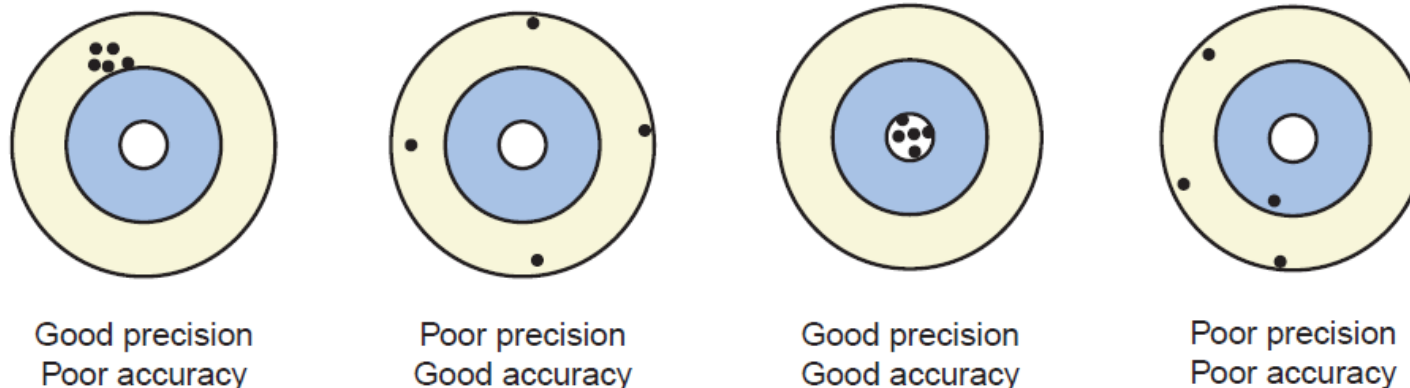
TABLE 4.2 STRATEGIES FOR REDUCING RANDOM ERROR IN ORDER TO INCREASE PRECISION, WITH ILLUSTRATIONS FROM A STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

STRATEGY TO REDUCE RANDOM ERROR	SOURCE OF RANDOM ERROR	EXAMPLE OF RANDOM ERROR	EXAMPLE OF STRATEGY TO PREVENT THE ERROR
1. Standardizing the measurement methods in an operations manual	Observer	Variation in blood pressure (BP) measurement due to variable rate of cuff deflation (often too fast)	Specify that the cuff be deflated at 2 mm Hg/second
	Subject	Variation in BP due to variable length of quiet sitting before measurement	Specify that subject sit in a quiet room for 5 minutes before BP measurement
2. Training and certifying the observer	Observer	Variation in BP due to variable observer technique	Train observer in standard techniques
3. Refining the instrument	Instrument and observer	Variation in BP due to malfunctioning manometer	Purchase new high quality manometer
4. Automating the instrument	Observer	Variation in BP due to variable observer technique	Use automatic BP measuring device
	Subject	Variation in BP due to subject's emotional reaction to observer	Use automatic BP measuring device
5. Repeating the measurement	Observer, subject, and instrument	All measurements and all sources of variation	Use mean of two or more BP measurements





Medições / Aferições



■ FIGURE 4.2 The difference between precision and accuracy.

TABLE 4.3 THE PRECISION AND ACCURACY OF MEASUREMENTS

	PRECISION	ACCURACY
Definition	The degree to which a variable has nearly the same value when measured several times	The degree to which a variable approximates the true value
Best way to assess	Comparison among repeated measures	Comparison with a "gold standard"
Value to study	Increase power to detect effects	Increase validity of conclusions
Threatened by	Random error (chance) contributed by The observer The subject The instrument	Systematic error (bias) contributed by The observer The subject The instrument



Medições / Aferições

Teste com desempenho ruim.

Se ou Sp
aquém do
desejado.

Erro
sistemático

Diferencial vs.
não
diferencial

Viés de
informação

Teste com confiabilidade ruim.

Repetições
com muita
variação.

Erro aleatório

Imprecisão da
aferição.



Medições / Aferições

TABLE 4.4 STRATEGIES FOR REDUCING SYSTEMATIC ERROR IN ORDER TO INCREASE ACCURACY, WITH ILLUSTRATIONS FROM A STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

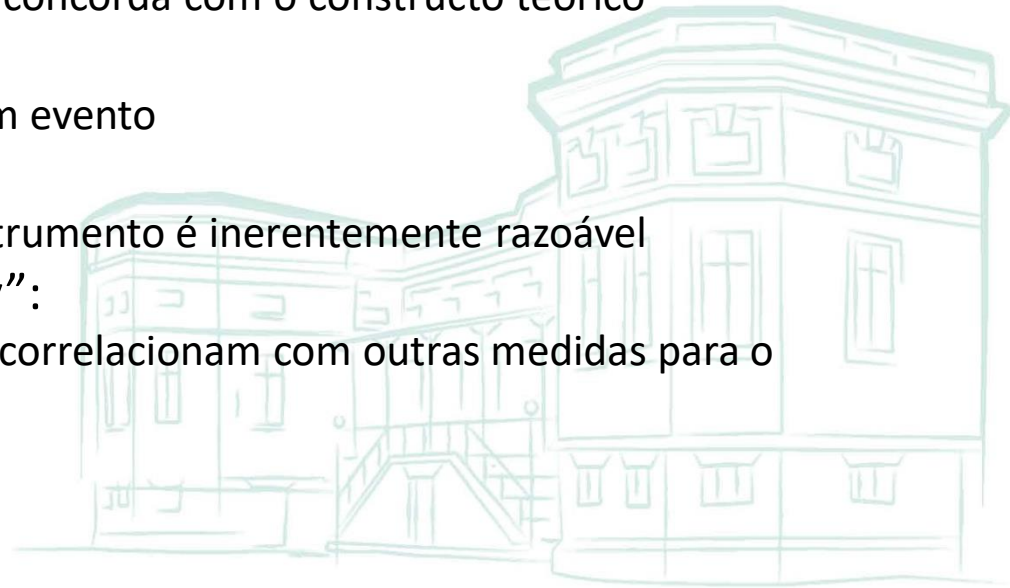
STRATEGY TO REDUCE SYSTEMATIC ERROR	SOURCE OF SYSTEMATIC ERROR	EXAMPLE OF SYSTEMATIC ERROR	EXAMPLE OF STRATEGY TO PREVENT THE ERROR
1. Standardizing the measurement methods in an operations manual	Observer	Consistently high diastolic blood pressure (BP) readings due to using the point at which sounds become muffled	Specify the operational definition of diastolic BP as the point at which sounds cease to be heard
	Subject	Consistently high readings due to measuring BP right after walking upstairs to clinic	Specify that subject sit in quiet room for 5 minutes before measurement
2. Training and certifying the observer	Observer	Consistently high BP readings due to failure to follow procedures specified in operations manual	Trainer checks accuracy of observer's reading with a double-headed stethoscope
3. Refining the instrument	Instrument	Consistently high BP readings with standard cuff in subjects with very large arms	Use extra-wide BP cuff in obese patients
4. Automating the instrument	Observer	Conscious or unconscious tendency for observer to read BP lower in group randomized to active drug	Use automatic BP measuring device
	Subject	BP increase due to proximity of attractive technician	Use automatic BP measuring device
5. Making unobtrusive measurements	Subject	Tendency of subject to overestimate compliance with study drug	Measure study drug level in urine
6. Calibrating the instrument	Instrument	Consistently high BP readings due to manometer being out of adjustment	Calibrate each month
7. Blinding	Observer	Conscious or unconscious tendency for observer to read BP lower in active treatment group	Use double-blind placebo to conceal study group assignment
	Subject	Tendency of subject who knew she was on active drug to overreport side effects	Use double-blind placebo to conceal study group assignment





Medições / Aferições

- Validade do instrumento
 - Validade vs. desempenho
 - Redução conceitual para o operacional de uma ideia a ser representada na aferição
 - Validade de conceito:
 - O quanto representa aspectos do fenômeno sendo aferido
 - Validade de constructo.
 - O quanto o instrumento concorda com o constructo teórico
 - Validade preditiva:
 - Capacidade de prever um evento
 - “Face validity”:
 - Descreve o quanto o instrumento é inerentemente razoável
 - “Criterion-related validity”:
 - O quanto as medidas se correlacionam com outras medidas para o mesmo fenômeno.





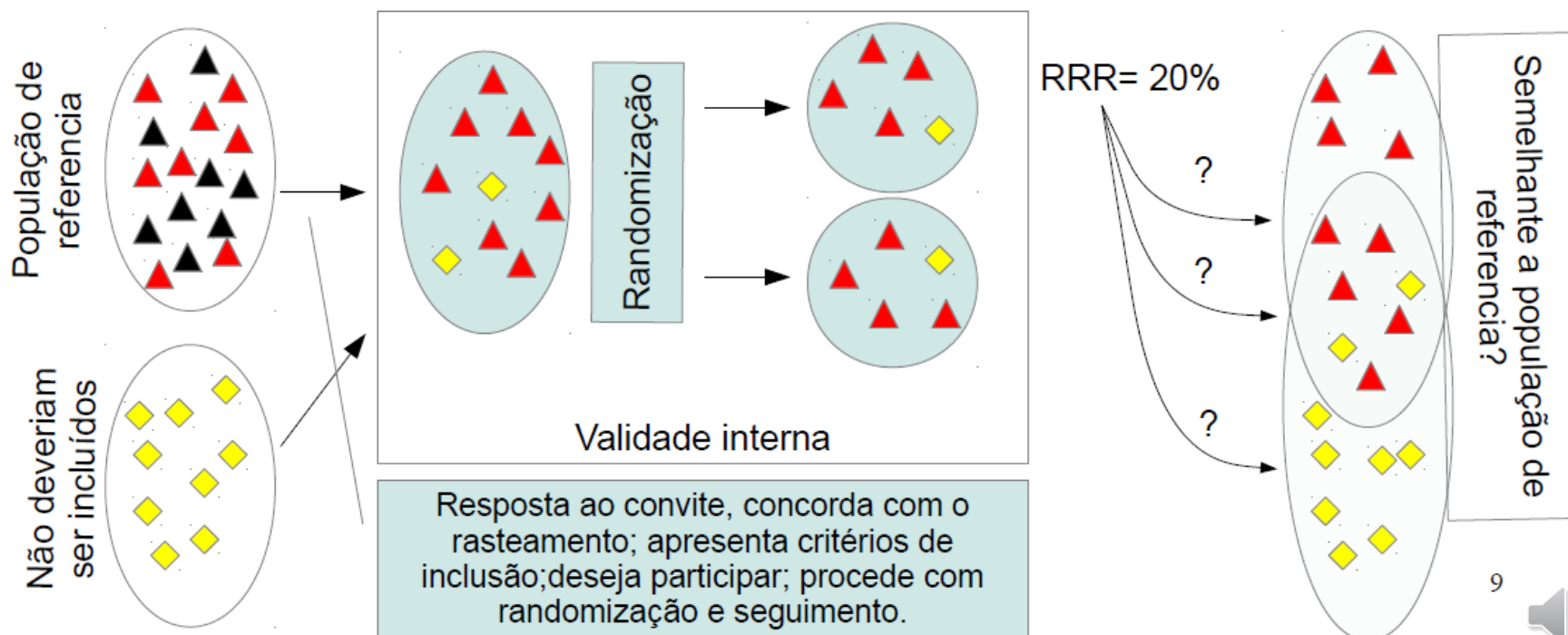
Medições / Aferições

- Validade do instrumento
 - Capacidade de discriminação
 - Sensibilidade (Se):
 - identificar corretamente sujeitos com a condição.
 - Especificidade (Sp):
 - identificar corretamente sujeitos sem a condição.
 - Outras:
 - Razão de verossimilhança
 - Área sob a curva ROC
 - Índice J de Youden
 - Razão de chance diagnóstica
 - Etc



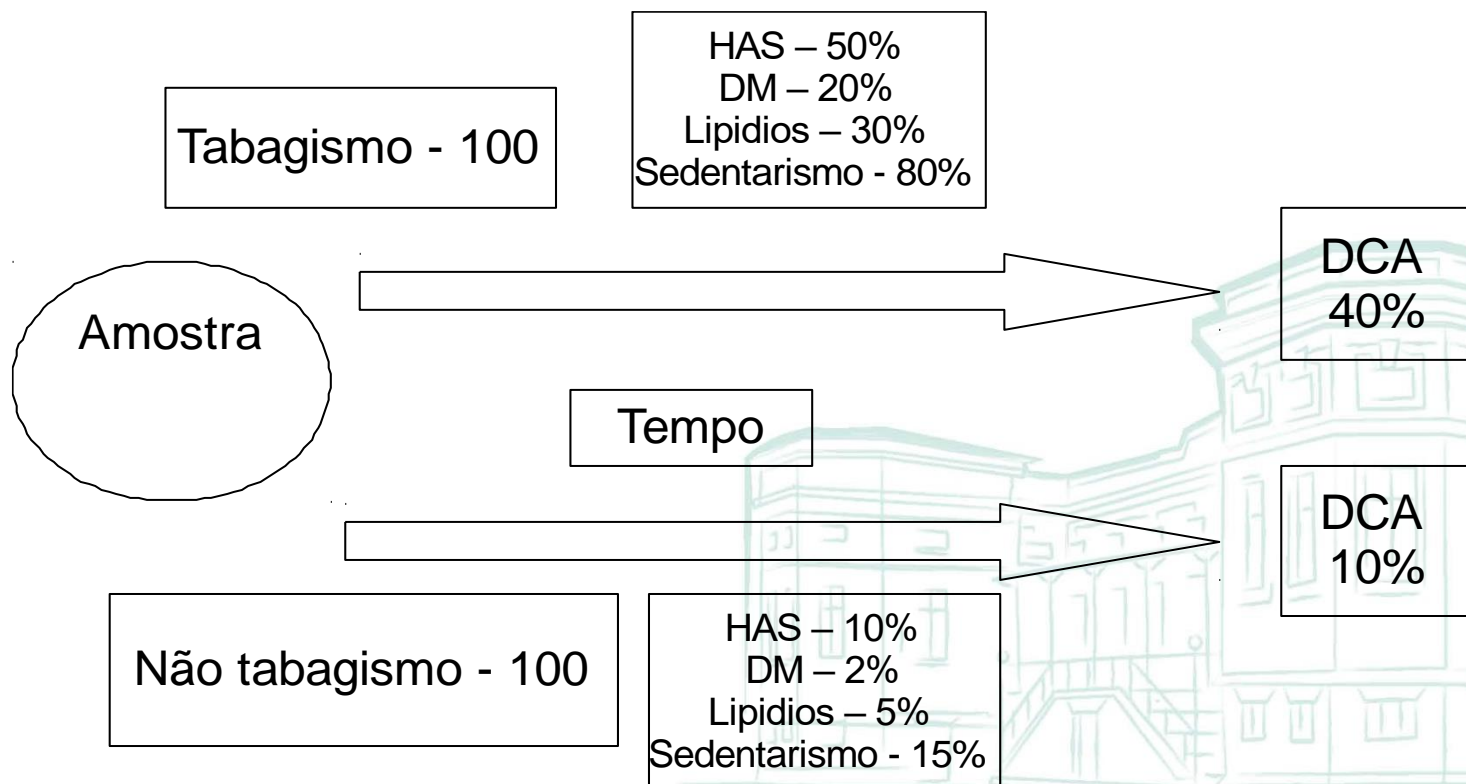
Erros sistemáticos

- Seleção ou seletividade (perda seletiva).
- Fenômeno relacionado a amostra
- *Viés de seleção*: distorção da medida final pela seletividade.



Confusão

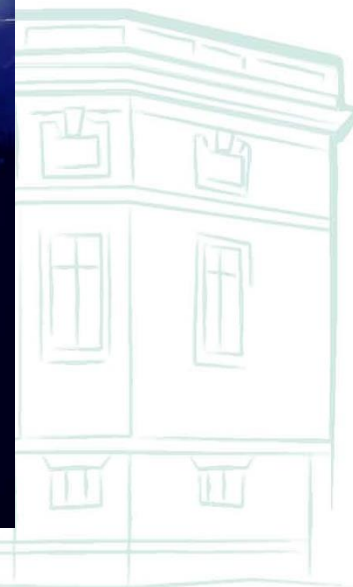
- Fenômeno da população
- Distorção da medida final por uma comparação inapropriada de grupos





@coachdefracassos

ESQUEÇA OS ERROS DO
PASSADO
@coachdefracassos
PLANEJE OS ERROS DO
FUTURO





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



fim

