



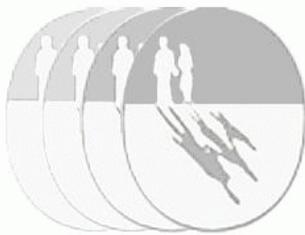
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

"As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica"

"As bases epidemiológicas da Investigação Científica" - Oliveira GG. Ensaios clínicos: princípios e prática. Brasília: ANVISA, 2006.

www.isaia.com.br

Porto Alegre/RS

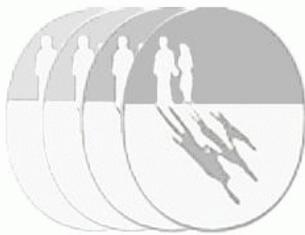


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Introdução

Epidemiologia é uma palavra de origem grega , com duas significações possíveis. Epi (em cima)+ demos (povo)+ logos (conhecimento)

O conceito de saneamento de águas e esgoto parece ter sido o que primeiro surgiu , relacionado a providências da saúde pública

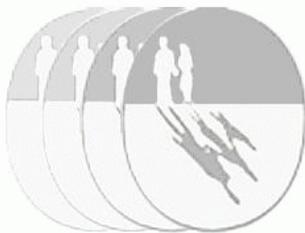


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

A palavra “ epidemiologia “ parece ter sido utilizada pela primeira vez , por Angelerio , em escrito sobre as pestes na Europa , em 1958 , em Veneza

A epidemiologia nasceu em concomitância com a Estatística , a Ciência do Estado , que lhe forneceu a indispensável base matemática para a mensuração dos fenômenos observados

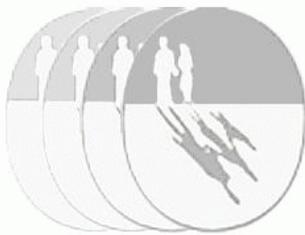
A Epidemiologia , tal como é entendida hoje , teria nascido do trabalho de observação sobre cólera , entre 1843-1853 , de John Snow



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Epidemiologia pode ser definida como “ o estudo da distribuição e das determinantes de estados ou eventos relacionados á saúde da população específica e suas aplicações no controle de problemas de saúde “

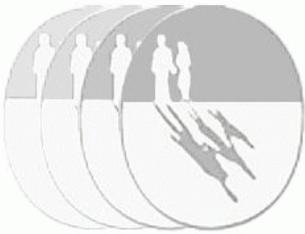
A mensuração da saúde tornou-se um imperativo da administração pública e o cuidado da saúde da população passou a ser visto como investimento lucrativo



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Tais mensurações são feitas por “ indicadores de saúde “ , que permitem :

- Avaliar o estado de Saúde de determinada população;
- Propor ações destinadas a melhorá-la , mantê-la ou prevenir doenças e suas complicações

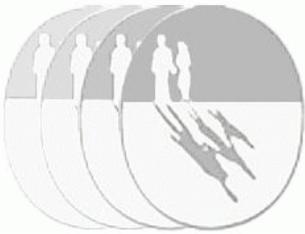


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Conceitos Básicos De Epidemiologia

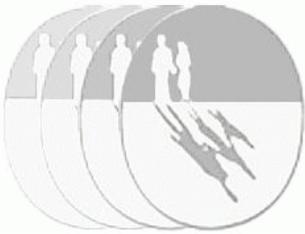
Os estudos epidemiológicos estruturam-se sobre uma série de conceitos básicos que servem de elementos de definição e mensuração dos fenômenos observados :

- **Magnitude** - Número de casos de uma doença
- **Transcendência** - a importância relativa de um problema de saúde em uma comunidade
- **Vulnerabilidade** – a possibilidade da doença ou do agravo de romper o equilíbrio da saúde



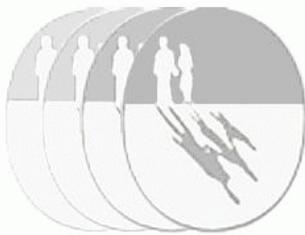
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

- **Eficácia** – traduz a extensão ou a importância do efeito benéfico de uma intervenção, atitude médica, ou atuação de serviço sobre um agravo ou problema de saúde pública
- **Efetividade** - traduz a extensão ou o grau de que um procedimento ,atitude médica, ou atuação de serviço de saúde consegue atingir , as metas estipuladas
- **Eficiência** – medida econômica , aferindo as relações entre os custos e as providências de saúde pública
- **Risco** – probabilidade de uma pessoa , desenvolver os característicos de um agravo ou doença



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

- **Fator de risco** - são os característicos, atitudes, hábitos, procedimentos ou elementos ambientes que estão associados à maior incidência de determinado agravo ou doença
- **Chance** – é uma variação casual que pode ocorrer entre um valor predileto e o seu valor real em amostra da população
- **Amostra** – trata-se de um subgrupo específico daquela população que satisfaz aos critérios de inclusão em um estudo
- **População** – trata-se de todas as pessoas que preenchem os critérios de inclusão num estudo, sem os característicos específicos

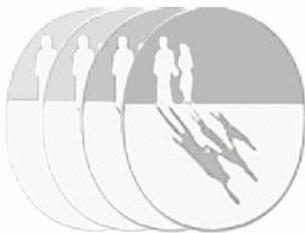


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Os Estudos Epidemiológicos

A investigação científica nas áreas biomédicas utiliza-se de algumas modalidades de processos para o estudo de fenômeno:

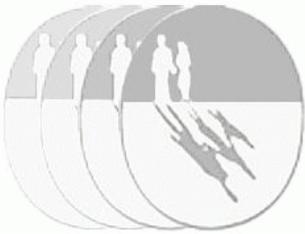
- Observacionais
- Quase experimentos
- Experimentos



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Os métodos de pesquisa dividem-se em :

- De início , há os estudos de observação epidemiológica, o pesquisador não intervém no processo
- Com base na hipótese de trabalho advinda de estudos observacionais são elaborados modelos de investigação básica utilizando animais e técnicas de laboratório
- Finalmente a Pesquisa Clínica é a que utiliza seres humanos como sujeitos de verificação de hipóteses de trabalho



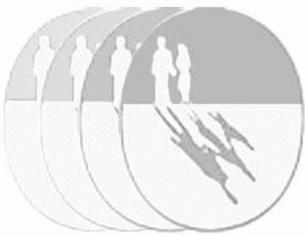
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Estudos Observacionais

Aqueles nos quais o pesquisador apenas observa e registra suas constatações, submetendo-as, depois, a um tratamento estatístico.

As diferenças entre os diversos tipos de estudos observacionais dizem respeito :

- a) **Ao nº e origem dos casos observados** (descrição de caso; série de casos; estudo transversal);
- b) **a sua comparação ou não a casos controles** (estudos de casos e controles; e coortes) e



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

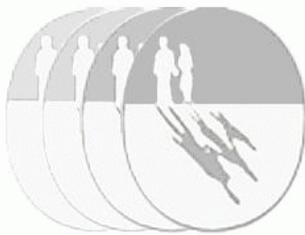
c) ao grau de organização e situação temporal do pesquisador em relação aos fenômenos observados:

c.1) estudos observacionais retrospectivos (descrição de caso; série de casos; estudo transversal; estudos de caso e controle) e

c.2) estudos observacionais prospectivos (coortes).

Quanto ao tratamento, podem ser divididos em **estudos descritivos** e **estudos analíticos**.

Estudos observacionais descritivos seriam as descrições de casos, série de casos e os estudos transversais, os estudos epidemiológicos retrospectivos, sendo adequados para formular hipóteses.

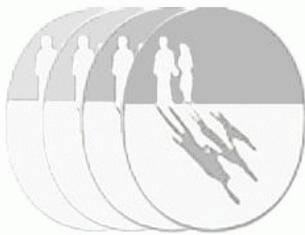


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Tais estudos servem para a caracterização parcial de doença ainda não bem conhecida, descrição de fenômenos desconhecidos, como comunicação de experiência pessoal ou comunicado de novos experimentos terapêuticos.

Basicamente, descrevem os fenômenos sem, necessariamente, elaborar análise sobre as relações causa-efeito.

Têm a vantagem de ser baratos e rapidamente concluídos, mas não são confiáveis.



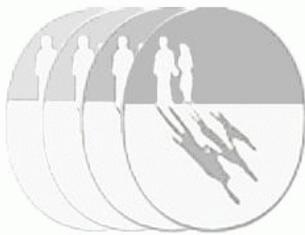
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Estudos observacionais analíticos são, geralmente, longitudinais (coortes e caso-controle).

Tratam de estudos mais complexos que, além da mera observação, o pesquisador elabora análise sobre fatos e pode gerar hipóteses sobre tais eventos.

O grau de crédito de um estudo observacional aumenta da descrição de caso para o estudo prospectivo do tipo coorte.

De qualquer modo, **mesmo as modalidades mais confiáveis de estudos observacionais não atingem a confiança de estudos de experimento**, particularmente os ensaios clínicos.



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Assim, as conclusões de estudos observacionais são meramente sugestivas e indicam a necessidade de elaboração de hipóteses para verificação de experimento básica, utilizando animais e, posteriormente, clínica.

Finalmente, pode ser dito que nos estudos retrospectivos, parte-se do efeito (já ocorrido) para chegar-se à possível causa. Tem baixo custo e reduzida confiança.

Já nos estudos prospectivos, parte-se da causa para verificar-se se ela produz o efeito suspeitado.



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

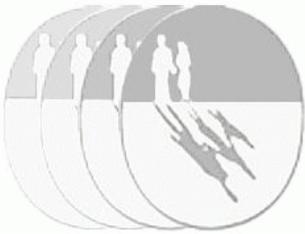
Na análise estatística utiliza-se o *risco relativo* (RR) para estudos de coorte e OR (*odds ratio*) para o de caso-controle. Em geral necessita de casuística e obviamente o custo é maior.

Tipos de estudos observacionais (discriminação):

DESCRIÇÃO DE CASO: É a forma mais primitiva de verificação de uma possível relação causa e efeito durante uma observação.

Obviamente, é uma forma muito falha e pouco confiável de tentativa de estabelecimento de relações.

Por ser de natureza retrospectiva, não existe controle de numerosas variáveis que envolvem um caso clínico.



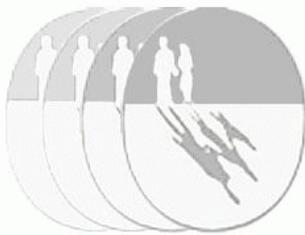
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

SÉRIE DE CASOS: Existe ampliação do nº de casos descritos e observados de modo retrospectivo e isoladamente, acrescentando quantidade e peso estatístico.

Porém, continua falhando pela falta de definições que sistematizem *a priori* os característicos das observações e, especialmente, da coleta de dados. O grau de confiança também é reduzido.

ESTUDOS TRANSVERSAIS: Estudos que fazem um corte transversal em determinada população a fim de estudar o fenômeno em todos os matizes.

Apesar de traçar um esboço dos limites de variedade de determinado fenômeno, incorrem em erro pela excessiva flutuação de dados, conduzindo à estensão do



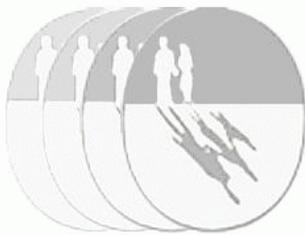
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

trabalho de pesquisa por razões estratégicas e estatísticas.

De outro lado, são, regra geral, retrospectivos, o que resulta em razoável viés metodológico, prejudicando a aceitação de seus resultados.

ESTUDOS DE COORTES: São estudos observacionais prospectivos nos quais o investigador identifica uma amostra de população exposta ao fenômeno considerado e a compara com outra fatia da população não exposta (controle).

Neste tipo de estudo, estuda-se a provável causa para verificar qual o seu efeito.

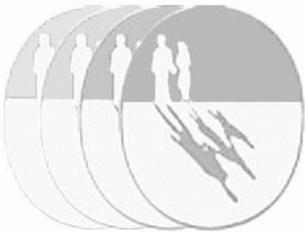


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Coorte (latim “*cohors*”): tropa auxiliar equivalente à 10ª parte de uma legião do exército romano.

Apesar de haver, em seu início, ex. de estudos de coortes retrospectivos, na atualidade os estudos de coorte são somente prospectivos, ou seja, todas as variáveis do estudo são previstas e estabelecidas antes do seu início, reduzindo significativamente a margem de erros induzidos por vieses (*bias*) de observação, interpretação ou opinião.

Embora sejam confiáveis, tais estudos são muito mais caros.

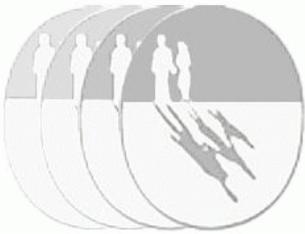


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

CASOS-CONTROLES: Outra modalidade de estudo observacional retrospectivo, podendo, por exceção, ser prospectivo.

Estudo de Framingham (1948), onde observou-se o resultado de alterações cardiovasculares entre moradores de Massachusetts.

Neste tipo de estudo, um grupo de indivíduos acometidos por determinada enfermidade é comparado a outro grupo de controle, composto por indivíduos não afetados pela enfermidade em estudo.

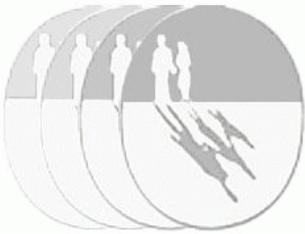


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Assim, estuda-se a diferença do comportamento do fator em estudo nas duas condições: doente e controle. Se retrospectivo (maioria dos casos), parte-se do efeito (a doença já estabelecida) para chegar-se à causa.

Se prospectivo, delinia-se o estudo, estabelece-se as variáveis, os CI e CE, as formas e métodos de mensuração, os desfechos, desenlaces ou “end-points” *a priori*, reduzindo assim a interferência de vieses (parte-se da causa para o efeito).

Trata-se de um estudo menos complexo e de menor custo e, portanto, menos confiável que os estudos de coorte.



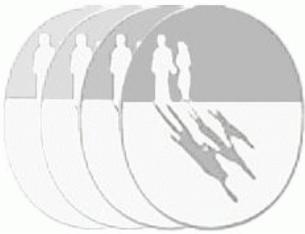
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

Erros sistemáticos ou vieses

Nos estudos observacionais ou mesmo nos ensaios clínicos podem ocorrer alguns tipos de vieses (*bias*), como:

a) Viés de seleção – sucede quando, por diversos fatores, há impossibilidade de distribuir-se ao acaso o grupo tratamento e o grupo controle, de tal forma que ocorre desequilíbrio entre o tamanho dos braços em comparação.

Nas coortes não se utilizam a técnica da distribuição ao acaso e sim nos estudos observacionais caso-controle e nos ensaios clínicos ao acaso;

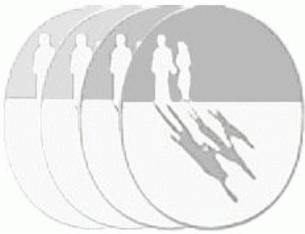


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

b) Viés de migração – ocorre quando surge (condição comum) o abandono de SP da coorte ou do ensaio clínico, induzindo o desequilíbrio entre os braços em comparação, o que conduz à redução da validade das conclusões estatísticas, particularmente por reduzir a estimação do RR;

c) Viés de observação – existe quando o pesquisador ou o participante conhecem qual o tratamento que está sendo instituído.

Neste caso, ocorre um dos fenômenos mais descritos em metodologia científica: a tendência, por estimação analógica, de atribuir-se a ocorrência de maior efeito terapêutico ou de efeitos adversos ao grupo submetido ao tratamento ativo. Por esta razão, foi introduzida a técnica duplo-cego nos ensaios clínicos. nos ensaios clínicos ao acaso;

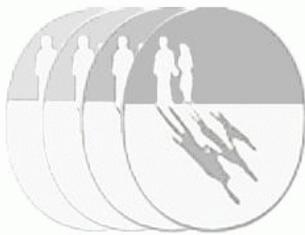


As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

d) Viés por fatores de confusão – neste caso existe a coincidência ou superposição de um ou mais fatores em suas definições, gerando um quadro de confusão que prejudica a análise da interferência de fatores básicos nos resultados da coorte ou do ensaio clínico.

e) Viés de informação – compreende um processo de informação diferente entre os casos envolvidos. Isso se dá por vários processos como, por ex., novas informações ou interpretações de ocorrências que surgem no decurso da observação ou do ensaio.

Ex: O Estudo Framingham teve muitas modificações conceituais quanto ao grau de conhecimentos científicos, possibilidades terapêuticas, hábitos alimentícios da população, etc, induzindo assim a ocorrência elevada de flutuação de dados.



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

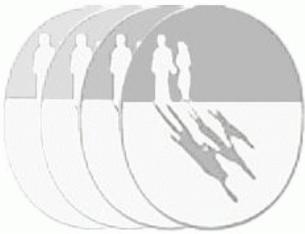
Relações de causa-efeito

As relações de causa-efeito de um fenômeno são preocupações antigas entre os estudiosos de metodologia científica.

Desde Claude Bernard, séc. XIX, e de Austin Bradford Hill (pai da bioestatística moderna), 1945, houve sistematização de fatores quanto às relações de causa.

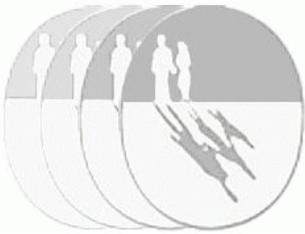
Hill arrola nove elementos que caracterizam as relações de causa-efeito:

- 1) Força de associação** – quanto maior for o RR ou a razão de risco (OR), tanto maiores as possibilidades de haver relação causa-efeito. Os graus superiores a 1 seriam sugestivos de maior possibilidade de relação.



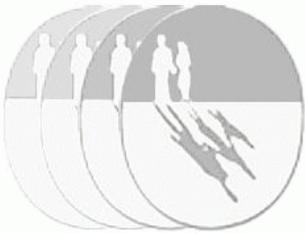
As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

- 2) **Consistência** – seria a correspondência e homogeneidade dos característicos de amostras populacionais, mesmo em circunstâncias diversas. A reprodução dos resultados, mesmo em diferentes situações, apóia tal característico.
- 3) **Especificação** – estaria vinculada ao característico específico de certas respostas a determinados estímulos, doenças ou fármacos. Ou seja, sempre que se usa o fármaco X, ocorre o efeito Y, específico.
- 4) **Sequência temporal** – sempre que se promove tal estímulo, surge tal doença ou quando se expõe o paciente a determinado fármaco, surge como resultado determinada resposta. O oposto seria a contrapartida de avaliação: quando ocorre a retirada do estímulo, desaparecem os efeitos.



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

- 5) **Gradiente biológico** – seria corolário do item anterior, ou seja, uma vez que determinado estímulo promove um resultado, existem relações entre a causa e o efeito quanto à intensidade e à duração de fatores indutores e induzidos.
- 6) **Probabilidade biológica** – deve existir certo grau de racionalidade entre o surgimento dos efeitos biológicos e a interação entre a fisiopatologia da doença e a farmacodinâmica do fármaco utilizado.
- 7) **Coerência** – seria o desdobramento do item anterior, ou seja, deve haver coerência entre os fatores indutores e os eventos resultantes.



As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica

- 8) Experimento** – é o método de verificação integrado de vários itens envolvidos na relação causa-efeito, tendo a grande vantagem de induzir propositadamente o fenômeno, com toda sua variedade de indução, supressão, graduação de intensidade e de tempo. Aqui podem ser verificadas todas as variáveis intervenientes em determinado efeito, a partir do controle total de todos os aspectos de sua indução.
- 9) Analogia** – a semelhança de certos efeitos biológicos depois do estímulo com determinados indutores cria na mente dos pesquisadores o processo de analogia causa-efeito. Assim, os estímulos que geram efeitos semelhantes, induzem o raciocínio que proviriam de natureza semelhante. A semelhança das causas ou dos efeitos acabam por ter relação cruzada.