

# Bioestatística

Lupércio F. Bessegato & Marcel T. Vieira

UFJF – Departamento de Estatística  
2010



---

---

---

---

---

---

---

---

## Organização Pesquisa Médica

---

---

---

---

---

---

---

---

## Variabilidade

- Porque existe variabilidades nos fenômenos naturais?
- Fontes de variação:
  - √ Natural
  - √ Temporal
  - √ Erros de medida

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Variabilidade Natural**

- Como ocorre?
  - √ Entre indivíduos
- Ocorre devido a diferenças de:
  - √ Idade
  - √ Sexo
  - √ Genética
  - √ Outros fatores que afetam a característica medida

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Variabilidade Temporal**

- Como ocorre?
  - √ No mesmo indivíduo
- Ocorre devido a diferenças:
  - √ Estado emocional
  - √ Idade
  - √ Clima
  - √ Outros fatores que mudam com o tempo a característica medida

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Erros de Medida**

- Como ocorre?
  - √ No processo de medição
- Ocorre devido a diferenças entre:
  - √ Observadores
  - √ Instrumentos de Medida
  - √ Condições de laboratório
  - √ Etc.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pesquisa Médica

- Problemas típicos:
- Estudo de associação:
  - √ Relação entre um fator e eventual desenvolvimento de doença
- Comparações
  - √ Opções terapêuticas
  - √ Fatores de prognósticos para pacientes submetidos a dado tratamento

---

---

---

---

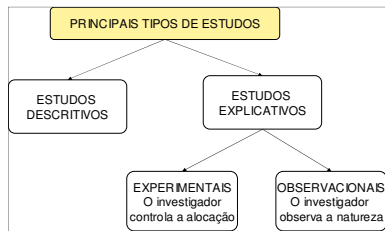
---

---

---

---

## Formas de Pesquisa Médica



---

---

---

---

---

---

---

---

## Tipos de Estudos

- Estudo Descritivo
- Estudo Caso–controle
- Estudo Tipo Coorte
- Ensaio Clínico Aleatorizado

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudos Descritivos

- Objetivo: Descrição de um fato
- Principal Característica:
  - √ Ausência de grupo de comparação
- Exemplos:
  - √ Estudo de caso
  - √ Estudo de uma série de casos
  - √ Estudo baseado em dados institucionais

---

---

---

---

---

---

---

---

## Exemplo

- Consumo de gordura e câncer de mama (1979)

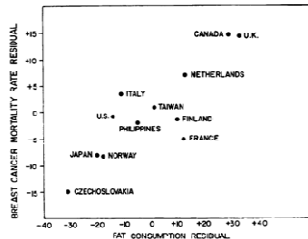


FIG.—Relationship between breast-cancer mortality-rate residuals (after fitting to height, weight and age at menarche) and total fat-consumption residuals (after fitting to height, weight and age at menarche). Mortality-rate residuals are per 100,000 women aged 25-64, and total fat-consumption residuals are in grams per day.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Estudo de Caso

- Descrição cuidadosa de diagnóstico e evolução de doença de pequeno grupo de pacientes
- Características:
  - √ Muito tradicional
  - √ Tipo mais básico de estudo clínico
  - √ Muitos tratamentos começaram com observação cuidadosa de poucos casos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.1

- Associação entre rubéola e catarata congênita
  - √ Casos observados na Austrália, em 1941
  - √ Verificou-se que todas as mães haviam sido acometidas de rubéola em uma grande epidemia durante primeiro trimestre de gestação
- Observações clínicas levaram a estudos posteriores
- Sabe-se hoje que há associação entre rubéola no 1º trimestre da gravidez e defeitos congênitos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudo de Série de Casos

- Utilização de dados de arquivos de clínicas, hospitais ou outras instituições
- São fundamentais para o avanço do conhecimento médico em patologias raras

---

---

---

---

---

---

---

---

### Características

- Apresentação organizada de resultados e descrição de pacientes tratados
- São de boa qualidade quando baseados em conjunto de casos em que há uniformidade de tratamento

---

---

---

---

---

---

---

---

### Limitações

- Não fornecem informações confiáveis para comparação entre tratamentos
- Não podem ser base para estudos aprofundados sobre etiologia

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.2

- Fatores prognósticos em linfomas não-Hodgkin
  - √ Tratamento quimioterápico de linfomas agressivos de 150 pacientes
  - √ Período: de 1977 a dezembro 1980
- Objetivo:
  - √ Identificação fatores de prognóstico para remissão completa e maior tempo livre da doença

---

---

---

---

---

---

---

---

- Fatores identificados para remissão completa:
  - √ Histologia
  - √ Estádio
  - √ Existência de sintomas
- Pacientes classificados em 18 grupos
- Remissão completa variando de 17% a 95,7%

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos Baseados em Dados Institucionais

- Utilização de dados utilizados por instituições estatais

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.3

- Câncer no Brasil
- Registro Nacional de Patologia Tumoral – Diagnóstico de Câncer – Brasil 1981/85
  - √ Publicado pelo Ministério da Saúde, em 1991
- Destaque para distribuição de casos segundo idade, sexo e órgão de desenvolvimento dos canceres
- Não apresenta todos os diagnósticos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos Observacionais

- O fumo é fator de risco para câncer de pulmão?

√ Estudo de Coorte



√ Estudo de Caso-Controlle



---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos Caso – Controle

- Grupo Caso:
  - √ Indivíduos selecionados por serem doentes
- Grupo Controle:
  - √ Indivíduos selecionados por serem saudáveis
- Objetivo:
  - √ Comparar diferenças significativas entre os grupos, em relação a um dado fator de risco (terapia, etc.)

---

---

---

---

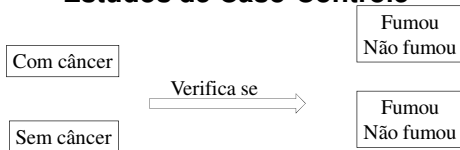
---

---

---

---

### Estudos de Caso-Controle



- O pesquisador conclui que há **associação** entre a doença e o fator de risco (ou de proteção), se houver incidência **significativa** de que o fator está presente (ausente) mais frequentemente entre os casos de que entre os controles

---

---

---

---

---

---

---

---

### Características

- Levantamento da história clínica dos indivíduos
- Se o fator de risco é mais frequente (ou em nível mais elevado) entre os casos que entre os controles:
  - √ Determinar associação entre o fator de risco e a doença

---

---

---

---

---

---

---

---



- Ideal que os casos tenham ocorrido período de tempo bem determinado e em uma população bem definida

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Grupos de Casos e Controles**

- Grupos emparelhados:
  - √ Para cada caso, são escolhidos um ou mais controles semelhantes
- Grupos independentes:
  - √ Os controles não são associados a um caso específico
  - √ Garante-se apenas que o grupo de casos seja parecido, como um todo com o grupo de controle

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Características**

- São muito utilizados
- São forma simples e eficiente de pesquisa
  - √ Tempo e custos envolvidos são geralmente baixos (dados pré-existent)
  - √ Não há dificuldades éticas para sua implementação
  - √ São usados dados de seres humanos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Limitações

- Vícios de seleção:
  - √ Erros no processo de identificação da população
  - √ Preferência na seleção de indivíduos em função de caso ou controle, ou por estar ou não exposto aos fatores de risco
  - √ Vícios de participação

---

---

---

---

---

---

---

---

### Limitações

- Vícios de informação:
  - √ Erros de mensuração de informações
  - √ Diferenças de precisão das informações para diferentes grupos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.4

- Fatores de risco em câncer de mama
- Escolhidas pacientes portadoras de câncer de mama
- Critérios de inclusão:
  - √ Idade à época do diagnóstico: 25 a 75 anos
  - √ Diagnóstico entre 1978-1987
  - √ Confirmação por exame anátomo-patológico
  - √ Tumor originário do tecido epitelial
  - √ Ter sido submetida a algum tipo de cirurgia na mama

---

---

---

---

---

---

---

---

- Controle:

- √ Idade e data de admissão ao hospital igual à data de confirmação do caso (~ 6 meses)

- √ Exame clínico de mama sem indicação de patologias mamárias

- √ Dois controles para cada caso

- Um no ambulatório de ginecologia e o outro no registro geral do hospital

- Conclusão (uma delas)

- √ História familiar de câncer de mama aumenta o risco em 8,84 vezes

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos de Coorte

- Coorte:

- √ Grupo de pessoas com algumas características em comum

- Objetivo:

- √ Verificar o desenvolvimento de doença

- √ Comparação entre grupo de indivíduos expostos e não expostos a fator de risco

- Avança no tempo (estudo longitudinal)

- Enfatiza o fator de risco

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos de Coorte

Fumantes
Não fumantes

Acompanha →

Com câncer
Sem câncer
Com câncer
Sem câncer

- Se as taxas de incidência de doença são significativamente diferentes entre os dois grupos, o pesquisador conclui que há **associação** entre a doença e o fator

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Procedimento**

- Identificam-se o grupo exposto ao fator de risco e o grupo controle
- Acompanham-se os dois grupos ao longo do tempo
- Calculam-se a taxa de incidência da doença
- Se as taxas forem significativamente diferentes, há evidências de associação entre a doença e o fator

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Vantagens**

- Pode-se adotar critérios uniformes
  - √ Para identificação de presença do fator de risco
  - √ Verificação da ocorrência da doença nos exames de acompanhamento
- Maior liberdade sobre o que medir e como medir
  - √ Estudo não se limita a dados já coletados

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Outras Características**

- Normalmente são estudos grandes, longos e caros
- Quanto mais rara a doença estudada, maior a amostra
- São menos comuns que os estudos caso-controle

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.5

- Personalidade e a doença coronariana
  - √ 3.154 trabalhadores do sexo masculino
  - √ Idade: 30 a 59 anos
  - √ Entrada no estudo: 1960-1961
  - √ Acompanhamento: 8,5 anos
  - √ Personalidades:
    - A: mais agressivos, competitivos e ansiosos
    - B: caso contrário
  - √ Classificação mediante entrevista

---

---

---

---

---

---

---

---

- Resultados:

√ % indivíduos que desenvolveram doença

Faixa Etária	Personalidade	
	A	B
39-49	8,9	4,2
50-59	15,9	7,6

- Conclusão:

√ Nas duas faixas etárias os indivíduos do tipo A são aproximadamente o dobro dos encontrados no outro grupo

---

---

---

---

---

---

---

---

### Ensaio Clínicos Aleatorizados

- Experimento médico
- Objetivo: Verificar qual tratamentos mais efetivo, dentre dois ou mais tratamentos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Características

- Uso:
  - √ Situações em que há incerteza sobre o valor de nova terapia
  - √ Quando os méritos de terapia existente estão em disputa
- Metodologia apropriada para comparação de tratamentos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Procedimento

- Definem-se os critérios de admissão no estudo
- Grupos do experimento:
  - √ Tratamento: recebe terapêutica em teste
  - √ Controle: recebe terapêutica padrão
- Os pacientes são alocados no grupo de controle ou no grupo de tratamento de maneira **aleatória**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Procedimento

- Decisão:
  - √ Há diferença na eficácia dos tratamentos?
  - √ Uso de técnicas estatísticas para apoiar decisão
- Forma experimental de pesquisa
  - √ Pesquisador interfere no curso dos acontecimentos
  - √ Sujeito a constrangimentos éticos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Limitações

- Efeito placebo (auto-sugestão):
  - √ O fato de o paciente (ou médico) conhecer o tratamento ministrado pode influir na evolução da doença
  - √ Solução: Pode-se adotar cegos ou duplo-cegos

---

---

---

---

---

---

---

---

### Exemplo 2.6

- Tamoxifeno e câncer de mama
  - √ Necessidade de submeter pacientes de bom prognóstico à quimioterapia, logo após cirurgia
  - √ Evidências de que o tamoxifeno poderia melhorar ainda mais o prognóstico
- Protocolo B-14:
  - √ Objetivo: determinar a eficácia em pacientes considerados de bom prognóstico (tumores c/ receptor de estrógeno positivo, idade inferior a 70 anos, com câncer de mama operável e linfonodos axilares negativos ao exame histológico)

---

---

---

---

---

---

---

---

- Criados dois grupos através de aleatorização
  - √ Estratos definidos por idade e tamanho do tumor na análise clínica, tipo de cirurgia e concentração de receptor de estrógeno
  - √ Grupo tratamento: tamoxifeno (10 mg/dia)
  - √ Grupo controle: placebo
  - √ Ensaio duplo-cego
  - √ Acompanhamento: por até 4 anos

---

---

---

---

---

---

---

---

- **Conclusão:**
  - √ Diferença significativa em termos de tempo livre da doença aos 4 anos
    - Grupo tratamento: 83%
    - Grupo controle: 73%
- **Conseqüência:**
  - √ Adoção do tamoxifeno como quimioterapia adjuvante logo após a cirurgia em pacientes de bom prognóstico

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Aleatorização**

- A resposta individual a uma terapêutica varia de acordo com suas características
- É fundamental que os grupos sejam comparáveis
  - √ Diferenças detectadas devem-se realmente à diferença na eficácia das terapias
- Alocação aleatória é a única maneira completamente segura de se atingir **comparabilidade**

---

---

---

---

---

---

---

---

- Uniformiza os grupos, exceto com relação ao tratamento recebido
  - √ Principalmente quando o tamanho dos grupos é grande
- Elimina vícios de seleção

---

---

---

---

---

---

---

---



### Considerações Finais

---

---

---

---

---

---

---

---

### Estudos Comparativos

- Estudos caso-controle
- Estudos de coorte
- Ensaios clínicos
- É fundamental identificar a resposta de interesse
  - √ Ex.: ocorrência de cura, remissão de tumor, tempo de sobrevivência

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inferência

- Processo de concluir sobre uma característica ou propriedade de uma população a partir de uma amostra de tamanho reduzido
- Amostra selecionada de maneira aleatória

---

---

---

---

---

---

---

---

## Generalização dos Resultados

- Pacientes cujos dados são usados em estudo comparativo quase nunca são amostra representativa de população de interesse
- Usualmente, a generalização de pesquisa médica não se dá por inferência estatística
- Generalização ocorre pela repetição do estudo em outros grupos de pacientes

---

---

---

---

---

---

---

---

## Meta-Análise

- Agregação de dados de vários estudos
- Forma importante de acumulação de conhecimento médico
- Exemplo:
  - √ Síntese feita sobre quimioterapia em câncer de mama
  - (*Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1992*)

---

---

---

---

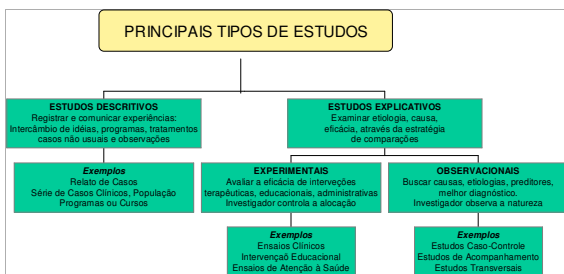
---

---

---

---

## Síntese



---

---

---

---

---

---

---

---

**Referências**

---

---

---

---

---

---

---

**Bibliografia**

- Soares, F., Siqueira, A. (Coopmed)  
*Introdução à Estatística Médica*

---

---

---

---

---

---

---