

# Epidemiologia explicada – Viéses

## *Explained epidemiology – Bias*

**Autores**

Francisco Botelho<sup>1</sup>, Carlos Silva<sup>2</sup>, Francisco Cruz<sup>3</sup>

**Instituição**

<sup>1</sup> Interno do Internato Complementar de Urologia, Serviço de Urologia do Hospital S. João;

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Urologia, Serviço de Urologia do Hospital S. João;

<sup>3</sup> Director do Serviço de Urologia, Serviço de Urologia do Hospital S. João

**Correspondência**

Francisco Botelho

Serviço de Urologia - Hospital S. João; Alameda Prof. Hernani Monteiro; 4202-451 Porto

Email: francisco.botelho@gmail.com

Data de Submissão: 28 de Julho de 2010 | Data de Aceitação: 3 de Agosto de 2010

### Resumo

Os viéses são erros sistemáticos que afectam a validade das investigações científicas. Geralmente, é muito difícil ou mesmo impossível eliminar totalmente os viéses. No entanto, deve-se sempre tentar minimizá-los e os investigadores e leitores de artigos científicos devem compreender os seus efeitos, para limitar uma interpretação e utilização errada dos resultados. Já foram descritos numerosos viéses, mas a terminologia não é consensual. Nesta revisão, são apresentados os viéses mais frequentes exemplificados com casos da literatura urológica.

**Palavras-chave:** Viéses, erros sistemáticos.

### Abstract

*Bias is a form of systematic error that can affect the validity of scientific investigations. Usually it is very difficult or even impossible to completely eliminate bias. Therefore, the goals are to minimize bias and for both investigators and readers to comprehend its residual effects, limiting misinterpretation and misuse of data. Numerous forms of bias have been described, but the terminology can be confusing and overlapping. In this review, the most frequent types of bias are discussed, with emphasis on the urological literature.*

**Key words:** Bias, systematic errors.

### O que é um viés?

Viés define-se como “qualquer tendência, distorção, preconceito ou enviesamento na colheita, registo, análise, interpretação, publicação ou utilização de dados, que possa levar a conclusões sistematicamente diferentes da verdade”<sup>1</sup>.

Assim, trata-se de um erro sistemático, originado por uma incorrecção metodológica durante o decorrer de uma investigação e que distorce o seu resultado.

Os viéses devem ser diferenciados de outros dois factores que podem criar erros numa investigação: erros aleatórios e confundimento. Os erros aleatórios são os resultantes do “acaso”. A avaliação dos erros aleatórios pode ser realizada através de duas técnicas estatísticas: “valor de p” ou pelo “Intervalo de Confiança de 95%”. Ambas nos permitem inferir se os resultados são estatisticamente significativos<sup>2</sup>. Para minimizar este tipo de erro deve aumentar-se o tamanho da amostra.

O confundimento é, também, um erro sistemático (porque não se deve ao “acaso”), mas não é resultante de nenhum erro metodológico durante a investigação. O confundimento descreve uma realidade falaciosa, porque no mundo real existem associações que não são causais. Existem diferentes formas de os minimizar, sendo as mais frequentes a randomização e o cálculo dos resultados “ajustados” (para as variáveis confundidoras), através da regressão multivariada.

Por exemplo, um estudo que avalie a associação entre a utilização de isqueiros e o cancro da bexiga vai provavelmente encontrar uma associação positiva. Na realidade, as pessoas que usam isqueiros têm uma maior probabilidade de terem cancro da bexiga já que, em geral, quem usa isqueiro fuma e quem fuma tem uma maior probabilidade de ter cancro da bexiga. Assim, esta associação é real, mas não causal, já que está a ser confundida pelo tabaco.

### Quais os tipos de viéses mais frequentes?

Sackett<sup>3</sup> descreveu mais de cinquenta tipos de viéses e, desde então, outros tantos já foram descritos. Tradicionalmente, estes costumam ser divididos em: viés de selecção e viéses de informação (ou má classificação)<sup>4</sup>. No entanto, alguns tipos de viéses são difíceis de categorizar. Também não existe consenso quanto à nomenclatura dos viéses, nomeadamente quanto à sua designação em português, pelo que será sempre referenciada a designação em inglês. Apresentam-se alguns dos viéses mais frequentes, exemplificados com temas urológicos.

### Viéses de selecção

Estes são erros resultantes dos procedimentos utilizados para seleccionar os participantes e dos factores que influenciam a decisão de participar num estudo. Assim, a relação entre a exposição e a doença é diferente entre os participantes no estudo e aqueles que seriam teoricamente elegíveis, mas não participaram. Eis alguns dos mais frequentes:

- Viés de participação ou de resposta (*participation, non-respondent, healthy screenee ou self-selection bias*): as pessoas que aceitam participar no estudo (e que respondem aos questionários) são diferentes das que recusam e não são representativas. Em geral, as pessoas que participam nos estudos têm uma maior disponibilidade, maior qualidade de vida, preocupam-se mais com a sua saúde e cuidam melhor desta. Por exemplo, num grupo de homens que deveria realizar rastreio do cancro da próstata com PSA (Prostate-specific antigen) verifica-se que aqueles que não cumpriram com o programa de rastreio apresentaram um risco de morte por qualquer causa cerca de 3 vezes superior aos que cumpriram o rastreio (diferença não possível de atribuir à mortalidade por cancro da próstata)<sup>5</sup>. Assim, aparentemente, foi a diferença entre as características das pessoas que cumpriram o rastreio e das que não cumpriram a responsável pela divergência encontrada na mortalidade.
- Viés de diagnóstico ou detecção (*diagnostic, detection ou workup bias*): ocorre quando a exposição, por vias directas ou indirectas, condiciona uma maior probabilidade de detecção da doença já existente, dando a falsa ideia que a origina. Este viés pode ser o responsável pela maior detecção de neoplasias prostáticas de alto grau no grupo medicado com finasteride no estudo PCPT6. Os indivíduos medicados com finasteride apresentariam uma redução do volume prostático, o que aumentaria a probabilidade de detecção de pequenos focos neoplásicos pelo aumento da densidade das biópsias. Ajustando o volume prostático, a associação entre finasteride e neoplasias de alto grau desaparece<sup>6</sup>. Também a maior detecção de neoplasias prostáticas em doentes com prostatite<sup>7,8</sup> e neoplasia renal<sup>9</sup> pode ser explicada por este viés, uma vez que os doentes seriam submetidos a mais testes de PSA e toque rectais.
- Viés de casos prevalentes (*prevalence-incidence ou length bias*): pode ocorrer quando se utilizam casos diagnosticados com a doença há muito tempo. Tem dois inconvenientes: as pessoas podem ter modificado os seus comportamentos após o diagnóstico da doença (especificamente designado por viés de causalidade inversa [*reverse causality bias*]) e sobre-representação dos casos com maior duração de doença ou mais indolentes (*length biased sampling ou length time bias*). Assim, um estudo transversal pode chegar à falsa conclusão de que o tabaco protege do cancro da bexiga porque a prevalência de tabagismo nos doentes com cancro da bexiga é menor do que nos controlos. Tal, deve-se ao facto de muitos doentes com neoplasia vesical cessarem o tabagismo após o diagnóstico oncológico – viés da causalidade inversa. Por outro lado, pensa-se que o tabaco origine carcinomas da bexiga mais agressivos e com um menor tempo de sobrevida, facto que ainda motiva discussão na comunidade científica<sup>10</sup>. Se tal se verificar, num estudo caso-controlo com casos prevalentes, muitos provocados pelo tabaco não chegam a entrar para o estudo (devido à sua menor sobrevida). Assim, no estudo ficarão sobre-representados os casos de cancro da bexiga causados por outros factores de risco – *length time bias*.
- Viés de perdas de seguimento (*drop out bias, attrition bias ou losses to follow-up bias*): ocorre nos estudos prospectivos quando uma percentagem importante dos participantes abandona o estudo. Estas desistências podem dever-se a múltiplas razões incluindo: desistência, perda de contacto, efeitos laterais ou existência de critérios de exclusão. Assim, os indivíduos que chegam ao final do estudo e cujos resultados são analisados não são representativos da população original que iniciou o estudo.
- Viés de indicação (*indication bias*): muitas vezes opta-se por tratamentos mais invasivos (nomeadamente cirurgias mais complexas) nos doentes de melhor prognóstico e tratamentos mais conservadores nos doentes de pior prognóstico ou com mais comorbilidades. Tal é muito frequente quando a opção entre duas atitudes terapêuticas fica à decisão do médico. Por exemplo, nos doentes submetidos a cistectomia radical, geralmente, opta-se por: criar uma neobexiga nos doentes mais novos, com menor comorbilidades e melhor prognóstico; criar uma derivação cutânea incontinente nos doentes de pior prognóstico<sup>11</sup>. Se retrospectivamente se comparar a sobrevida dos doentes consoante o tipo de derivação urinária, poder-se-ia chegar à falsa conclusão de que as derivações urinárias externas conferiam pior sobrevida, o que seria falso. O mesmo ocorre ao comparar séries de doentes submetidos a cirurgia laparoscópica e cirurgia aberta<sup>12, 13</sup>.

- **Viés de publicação** (*publication bias*): os autores e revisores de revistas científicas preferencialmente publicam artigos que detectam associações, em oposição aos estudos que não encontram associações (não sendo estes necessariamente os metodologicamente mais correctos). Assim, os artigos publicados em revistas indexadas por vezes representam apenas uma extremidade (a dos resultados com associações significativas) do espectro de estudos realizados sobre aquele tema. Por esse motivo, as revisões sistemáticas com meta-análise podem transmitir uma ideia errada sobre um tema, já que os artigos seleccionados são frequentemente limitados aos publicados em revistas indexadas.

- **Viés de desafio limitado** (*limited challenge bias ou disease spectrum bias*): os estudos que avaliam a eficácia de um teste de diagnóstico devem utilizar uma população clinicamente relevante, preferencialmente séries consecutivas de indivíduos com suspeita da patologia em causa. Na avaliação do teste entre indivíduos com doença avançada e outros sem qualquer risco de ter a doença, a eficácia do teste de diagnóstico vai ser sobrestimada. Isto porque os participantes com doenças em fase inicial e os participantes sem a doença, mas com outras patologias que sejam diagnóstico diferencial, tendem a baixar a acuidade diagnóstica dos testes.

Por exemplo, vários estudos revelaram que os doentes com cancro da próstata apresentam níveis séricos de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) mais elevados do que os controlos. No entanto, os indivíduos com prostatite subclínica, causa frequente de PSA elevado, também apresentam níveis de VEGF elevado, o que limita o interesse clínico deste teste<sup>14</sup>.

### Viéses de informação ou má classificação

Os viéses de informação resultam de erros na recolha de informação sobre os participantes e podem ter várias causas. Os mais frequentes estão brevemente explicados na tabela 1.

O viés de memória foi demonstrado em doentes submetidos a prostatectomia radical, que descrevem a sua qualidade de vida prévia à cirurgia melhor do que a que foi efectivamente descrita antes da cirurgia, especialmente nos domínios da função urinária e sexual<sup>15</sup>. Existem vários casos publicados de viéses de observador na Urologia demonstradas pela grande variação inter e intra-observador da: medição de volume testicular com orquidómetros<sup>16</sup>, avaliação do grau de Gleason nas biópsias prostáticas<sup>17</sup>, extensão extra-prostática e análise das margens cirúrgicas nas peças de Anatomia Patológica de prostatectomia radical<sup>18</sup>, suspeita de neoplasia ao toque rectal<sup>19</sup>, taxas de resposta observadas pelos investigadores e comité independente em ensaios clínicos oncológicos<sup>20</sup>.

Devido ao viés da resposta socialmente desejável há usualmente subnotificação dos casos auto-declarados de aborto, consumo de drogas ilícitas e relações sexuais desprotegidas<sup>21</sup>. O viés de verificação foi provado em vários casos relativos à avaliação da eficácia do teste do PSA na detecção do cancro da próstata<sup>22-24</sup>, já que em muitos estudos a biópsia era dispensada em participantes com PSA baixo.

Os viéses de informação ou má classificação podem ser categorizados em diferenciais ou não diferenciais. Quando a magnitude do viés varia entre os grupos a comparar, estamos perante um viés de má classificação diferencial. Por exemplo, pode haver um erro de medição da exposição apenas nos casos e não nos controlos. Os viéses de má classificação diferencial podem levar a uma aparente associação mesmo que esta, na realidade, não exista ou noutros casos a uma aparente ausência de associação quando esta existe, tendo do seu efeito ser avaliado caso a caso. Em contraste, os viéses de má classificação não diferencial afectam de igual forma os expostos e não expostos (ou os casos e os controlos nos estudos caso-controlo). Como regra geral, a consequência de um viés de má classificação não diferencial é desviar o risco relativo para 1 (dando a ideia que não há associação, mesmo que esta exista). Assim, nos estudos onde não foi detectada nenhuma associação é crucial considerar eventuais más classificações não diferenciais, não sendo tão importantes nos estudos onde foi encontrada uma forte associação<sup>7</sup>.

Nome do Viés	Breve descrição sobre a causa da recolha errada de informação
Mensuração ( <i>measurement bias</i> )	Má utilização de instrumentos de medida/equipamentos ou instrumentos inadequados/descalibrados.
Memória ( <i>recall bias</i> )	Questionar participantes sobre exposições no passado em estudos retrospectivos.
Observador ( <i>observer bias</i> )	Variação inter-observadores.
Entrevistador ( <i>interviewer bias</i> )	Avaliação subjectiva dos dados pelo entrevistador.
Desejabilidade Social ( <i>social desirability bias</i> )	Tendência de responder o que é socialmente promovido/desejável.
Verificação ( <i>verification bias, workup bias ou post-test referral bias</i> )	Quando a probabilidade de o doente realizar o teste padrão depender do resultado do teste em estudo; frequente nos estudos que avaliam a acuidade de um teste de diagnóstico.
"Hawthorne Effect"	Os participantes comportam-se de forma diferente quando sabem que estão a ser observados.

Tabela 1) Viéses de informação mais frequentes

### Outros viéses

- **Viés de antecipação diagnóstica (*lead time bias*):** este viés ocorre sobretudo em situações de rastreio em que se aplica um teste que detecta uma doença oncológica em fase pré-clínica. Os indivíduos submetidos a rastreio podem aparentar uma sobrevida maior, apenas pelo facto da doença ter sido detectada numa fase mais precoce da sua história natural, sem tal constituir qualquer benefício.
- **Efeito Will Rogers (*Will Rogers Phenomenon ou stage migration*):** A melhoria da capacidade dos meios auxiliares de diagnóstico, nomeadamente de imagiologia, tem permitido a detecção de metástases cada vez mais pequenas. Esta alteração nos métodos de diagnóstico origina uma migração de estádios no sentido de se estadiarem neoplasias em estádios mais avançados. Tal origina erros quando se comparam percentagens de sobrevida estratificadas por estádio ao longo do tempo ou entre centros com capacidades técnicas diferentes. Na Urologia, o efeito Will Rogers pode estar presente em diversas patologias. Na neoplasia renal, é possível que as novas Tomografias Axiais Computadorizadas, que conseguem detectar pequenos nódulos pulmonares, melhorem o estadiamento

desta patologia classificando mais doentes como M1<sup>25</sup>. Como consequência, melhoram simultaneamente o prognóstico dos doentes não metastizados e metastizados. Isto porque os doentes não metastizados deixam de incluir doentes com pequenas metástases (que teriam pior prognóstico) e os doentes metastizados incluem doentes com muito pequena carga metastática (que apresentam melhor sobrevida que a maioria dos doentes metastizados).

No cancro da próstata, houve uma inflação do grau de *Gleason* após a recomendação de não diagnosticar graus entre 2 e 4 na biópsia prostática, no final da década de 90. Actualmente, as avaliações Anatómico Patológicas das biópsias são quase 1 grau de *Gleason* mais elevadas do que as mesmas biópsias no passado (figura 1), resultando assim numa ilusória melhoria do prognóstico ajustado ou estratificado por grau histológico<sup>26</sup>.

No cancro da bexiga, as melhorias na identificação microscópica de invasão da gordura perivesical e de gânglios linfáticos na peça de cistectomia radical, resultam numa elevação do estádio de pT2 para pT3 ou de N0 para N+. Tal poderá explicar a melhor sobrevida, ajustada ao

Viés	Formas de Minimizar (M) e Avaliar (A) os viéses
Participação e de Desistência	M – Evitar as recusas de participação e o abandono dos doentes dos estudos. A – Caracterizar o melhor possível os indivíduos que não participam ou que abandonam o estudo (para determinar de que forma são diferentes dos outros participantes, estimando assim o impacto dos seus actos nos resultados do estudo).
Detecção	M – Utilizar os mesmos testes de diagnóstico em todos os participantes.
Casos Prevalentes	M – Nos estudos caso-controlo utilizar apenas casos incidentes (diagnosticados há pouco tempo).
Indicação	M – Randomizar os doentes pelas diferentes opções terapêuticas (apenas possível em ensaios clínicos). A – Comparar os factores de prognóstico dos indivíduos submetidos a diferentes modalidades de tratamento.
Publicação	M – Pesquisa exhaustiva de artigos sobre o tema, mesmo não publicados. A – A realização de Funnel Plot (gráficos em que a força da associação é apresentada em relação com o tamanho amostral do estudo).
Desafio Limitado	M – Utilizar uma população clinicamente relevante, preferencialmente séries consecutivas de indivíduos com suspeita da patologia em causa.
Mensuração	M – Uso apropriado de instrumentos de medição e sua calibração.
Memória	M – Realizar estudos prospectivos. M – Ocultar ao participante o objectivo do estudo (ocultação – permite que o viés de informação seja não diferencial). A – Validar respostas dos participantes por outros métodos se possível.
Observador e Entrevistador	M – Fornecer treino para os observadores e entrevistadores de forma a uniformizar critérios e formas de entrevistar e recolher dados. M – Entrevistadores desconhecerem informações sobre os participantes (2ª componente da dupla ocultação).
Socialmente Desejável	M – Usar questionários anónimos. A – Validar respostas dos participantes por outros métodos se possível.
Verificação	M – Aplicar o método de diagnóstico padrão em todos os participantes do estudo.
Antecipação Diagnóstica	M – Comparar mortalidade (global e específica pela neoplasia) em vez de sobrevida entre os indivíduos submetidos a rastreio e os outros. A – Estudar a história natural da doença.
Efeito Will Rogers	M – Utilizar os mesmos métodos de estadiamento em todos os participantes no estudo.

Tabela 2. Formas de minimizar e avaliar viéses

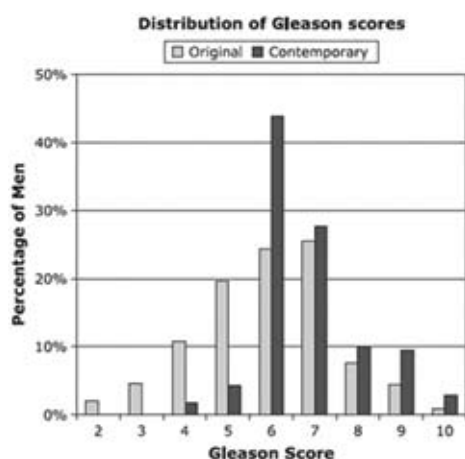


Figura 1) Distribuição dos graus de Gleason originais e contemporâneos (publicado com autorização da Oxford University Press e do primeiro autor; Albertsen PC et al. J Natl Cancer Inst 2005)

estádio, nas séries contemporâneas<sup>27</sup>. De igual forma, a associação entre o número de gânglios linfáticos removidos e um aumento da sobrevida ajustada ao estágio, pode ser parcialmente explicada pelo facto de uma linfadenectomia mais alargada aumentar as probabilidades de detecção de gânglios invadidos, o que só por si vai condicionar um aparente melhor prognóstico estratificado por estádios<sup>25</sup>.

### Como podemos minimizar os viéses ou tentar avaliar os seus efeitos?

Os viéses são essencialmente o resultado de erros no desenho ou na execução de um estudo. Quase sempre é impossível realizar um estudo isento de viéses. No entanto, devem ser realizados esforços para os tentar reduzir ou eliminar, ou pelo menos para os reconhecer e tentar avaliar, para os poder ter em conta na interpretação dos resultados do estudo. A tabela 2 apresenta as técnicas mais utilizadas para minimizar e avaliar o efeito dos viéses. Os resultados não devem ser ignorados apenas porque foi detectado um pequeno viés. Estes resultados devem ser sim interpretados com base na existência desse viés.

### Bibliografia

1. Last, JM, Um Dicionário de Epidemiologia, pág. 36-39, Departamento de Estudos e planeamento da saúde, 2ª edição, 1995.
2. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada – O valor de prova (p). Acta Urológica 2008; 25(3): 55-7
3. Sackett DL Bias in analytic research J Chronic Dis. 1979; 32; 51-63.
4. Miettinen OS, Cook EF Confounding: essence and detection Am J Epidemiol. 1981; 114; 593-603.
5. Bergdahl AG, Aus G, Lilja H, et al. Risk of dying from prostate cancer in men randomized to screening: differences between attendees and nonattendees Cancer. 2009; 115; 5672-5679.
6. Lebdai S, Bigot P, Azzouzi AR High-grade prostate cancer and finasteride BJU Int 2009; 105; 456-459.
7. Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, et al. Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men Urology. 2005; 66; 964-970.
8. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer Urology. 2002; 60; 78-83.
9. Barocas DA, Rabbani F, Scherr DS, et al. A population-based study of renal cell carcinoma and prostate cancer in the same patients BJU Int. 2006; 97; 33-36.
10. Murta-Nascimento C, Schmitz-Draeger BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death World J Urol. 2007; 25; 285-295.
11. Parekh DJ, Donat SM Urinary diversion: options, patient selection, and outcomes Semin Oncol. 2007; 34; 98-109.
12. Hautmann RE The oncologic results of laparoscopic radical cystectomy are not (yet) equivalent to open cystectomy Curr Opin Urol. 2009; 19; 522-526.
13. Wagner AA, Link RE, Trock BJ, et al. Comparison of open and laparoscopic radical prostatectomy outcomes from a surgeon's early experience Urology. 2007; 70; 667-671.
14. Botelho F, Pina F, Figueiredo G, Cruz F, Lunet N. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Prostatic Pathology. International Braz J Urol. 2010; 36; 430-8.
15. Litwin MS, McGuigan KA Accuracy of recall in health-related quality-of-life assessment among men treated for prostate cancer J Clin Oncol. 1999; 17; 2882-2888.
16. Tatsunami S, Matsumiya K, Tsujimura A, et al. Inter/intra investigator variation in orchidometric measurements of testicular volume by ten investigators from five institutions Asian J Androl 2006; 8; 373-378.
17. Melia J, Moseley R, Ball RY, et al. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies Histopathology 2006; 48; 644-654.
18. Evans AJMDP, Henry PCMDP, Van der Kwast THMD, et al. Interobserver Variability Between Expert Urologic Pathologists for Extraprostatic Extension and Surgical Margin Status in Radical Prostatectomy Specimens American Journal of Surgical Pathology 2008; 32; 1503-1512.

19. Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, et al. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer *Prostate*. 2008; 68; 985-993.
20. Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D, et al. Response rate accuracy in oncology trials: reasons for interobserver variability. *Groupe Francais d'Immunotherapie of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer J Clin Oncol* 1997; 15; 3507-3514.
21. Stuart GS, Grimes DA Social desirability bias in family planning studies: a neglected problem *Contraception* 2009; 80; 108-112.
22. Gupta A, Roehrborn CG Verification and incorporation biases in studies assessing screening tests: prostate-specific antigen as an example *Urology* 2004; 64; 106-111.
23. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of Verification Bias on Screening for Prostate Cancer by Measurement of Prostate-Specific Antigen *N Engl J Med* 2003; 349; 335-342.
24. Punglia RS, Kuntz KM, Catalona WJ, et al. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen and Verification Bias *JAMA* 2005; 294; 2698-9
25. Gofrit ON, Zorn KC, Steinberg GD, et al. The Will Rogers Phenomenon in Urological Oncology *The Journal of Urology* 2008; 179; 28-33.
26. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97; 1248-1253.
27. Wishnow KI, Tenney DM Will Rogers and the results of radical cystectomy for invasive bladder cancer *Urol Clin North Am.* 1991; 18; 529-537.