

AVALIAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

João J F Amaral

AVALIAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS
Bases da Epidemiologia Clínica

João J F Amaral

**Prof. Adjunto, Doutor do Departamento de Saúde Materno Infantil
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
Coordenador do Núcleo de Ensino, Assistência e
Pesquisa da Infância Cesar Victora (NEAPI)**

2007

SUMÁRIO

I	PRINCÍPIOS BÁSICOS	1
	1. Definição	2
	2. Usos da Epidemiologia Clínica	3
	3. Validade	3
	4. Vieses	4
	5. Leitura Crítica	6
II	DIAGNÓSTICO	8
	1. Conceitos Básicos	9
	2. Sensibilidade e Especificidade	10
	3. Valores Preditivos	12
	4. Acurácia	14
	5. Leitura Crítica	14
III	RISCO	16
	1. Conceitos Básicos	17
	2. Estudos de Risco	18
	3. Estudo de Coorte	18
	4. Estudo de Caso-Controle	21
	5. Medidas de Risco	24
	6. Leitura Crítica	27
IV	TRATAMENTO	29
	1. Conceitos Básicos	30
	2. Eficácia e Efetividade	30
	3. Estudos de Tratamento	31
	4. Ensaio Clínico não Controlado	31
	5. Ensaio Clínico Controlado	32
	6. Leitura Crítica	36

V	PROGNÓSTICO	38
	1. Conceitos Básicos	39
	2. História Natural	40
	3. Estudos de Prognóstico	40
	4. Análise de Sobrevida	40
	5. Vieses	41
	6. Leitura Crítica	41
VI	PREVENÇÃO	43
	1. Conceitos Básicos	44
	2. Tipos de Prevenção	44
	3. Exames Periódicos de Saúde	45
	4. Vieses	47
	5. Leitura Crítica	48

PREFÁCIO	
-----------------	--

Este material faz parte de uma disciplina optativa oferecida desde 2007 aos alunos da Faculdade de Medicina da UFC sobre “Avaliação Crítica de Artigos Científicos aplicada à Pediatria”. É dedicado especialmente aos acadêmicos, residentes, mestrandos, e todos aqueles que lidam com a pesquisa.

Os temas foram sistematizados, de acordo com os delineamentos de pesquisa mais frequentemente utilizados na literatura científica.

- Definição
- Usos
- Validade
- Vieses
- Leitura crítica

Esse material é a base para a leitura obrigatória de artigos científicos na área de Pediatria para cada um dos temas apresentados. A seguir, os mesmos eram discutidos em sala de aula.

.

.

João J. F. Amaral

Fortaleza, junho de 2007.

PRINCÍPIOS BÁSICOS

I

OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Definir a Epidemiologia Clínica;
- *Listar* os principais usos da Epidemiologia Clínica;
- Descrever a validade de um estudo;
- Discutir os principais vícios de um estudo;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo científico.

CONTEÚDO

- Definição
- Usos
- Validade
- Vieses
- Leitura crítica

LEITURAS

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 1. Artes Médicas, 2003.
- Greenberg RS et al. Epidemiologia Clínica. 3a. ed. Capítulo 10. Artmed. 2005.

1. DEFINIÇÃO

⊙ O que é Epidemiologia Clínica?

É a utilização do método epidemiológico sob a perspectiva clínica. A avaliação racional de um sintoma, de um sinal ou de um exame complementar de um paciente depende da avaliação crítica do profissional quanto ao comportamento do referido achado clínico em grupos prévios de pacientes com diagnósticos diferenciais semelhantes. Da mesma forma, a escolha racional do tratamento para um determinado paciente hoje, depende de como pacientes semelhantes responderam a vários outros tratamentos no passado.

Sackett, 1991

É uma maneira de fazer e interpretar observações científicas em medicina. Epidemiologia clínica é a aplicação de princípios e métodos epidemiológicos a problemas encontrados na clínica médica. É uma ciência preocupada em contar os eventos clínicos que ocorrem os seres humanos, usando métodos epidemiológicos para realizar e analisar a contagem.

Fletcher, 1996

É o estudo da variabilidade da evolução das doenças ou agravos à saúde e das razões para essa variabilidade. Inicialmente são feitas observações sobre a evolução de pessoas com a doença (quem cura, quem piora, quem desenvolve complicações, e quais as características das pessoas que apresentam diferentes evoluções). Posteriormente são feitas inferências quanto às características pessoais ou de tratamento que possam ter sido responsáveis por essas diferenças.

Weiss, 1986

⊙ Qual a importância da Epidemiologia clínica na prática médica?

⇒ Esses conhecimentos são fundamentais para a prática médica diária e nos esforços para melhorar a saúde da população.

2. USOS DA EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

⊙ Quais são os usos da Epidemiologia Clínica?

- Na determinação do valor diagnóstico de sinais, sintomas e exames complementares;
- No conhecimento da história natural das doenças;
- Na determinação do prognóstico de pacientes tratados;
- Na determinação da efetividade do tratamento;
- Na prevenção das doenças.

3. VALIDADE

? O que é validade?

A validade diz respeito à forma como os estudos são válidos internamente ou externamente.

⊙ O que é validade interna?

A validade interna verifica se os resultados da pesquisa são válidos para a população-alvo, isto é, se o estudo não é afetado por erros que inviabilizem esta extrapolação.

⊙ O que é validade externa?

A validade externa verifica se os resultados do estudo podem ser extrapolados para a população externa, por exemplo, para outras cidades, estados ou países.

4. VÍESES

- ⊙ O que é um viés?

É um tipo de erro que afeta a validade interna de um estudo. Esse erro sistemático refere-se a uma diferença sistemática entre a população efetivamente pesquisada e a população de pesquisa, definida no início da investigação, o que distorce a estimativa da medida de efeito.

- ⊙ Quais os principais tipos de vieses?

- Vieses de seleção são aqueles que distorcem os resultados pelo modo como os participantes foram recrutados ou selecionados durante o estudo.
- Vieses de informação acontecem quando os meios de obtenção de informações sobre os sujeitos do estudo são inadequados, ou seja, as variáveis do estudo são medidas erroneamente.
- Vieses de confusão acontecem quando não há comparabilidade dos grupos estudados na análise de uma associação, que ocorre quando outras variáveis que produzem o desfecho clínico (fatores de confusão) estão desigualmente distribuídas nos grupos em comparação.

- ⊙ Quais os principais vieses de seleção?

- **Viés de não-respondentes:** refere-se a não resposta de sujeitos potenciais do estudo. Em estudos transversais, as pessoas não localizadas apresentam, geralmente, maiores prevalências da maioria de doenças do que os que são entrevistados. Em estudos de casos e controles, haverá viés se a taxa de não resposta for diferente entre casos e controles, e se a não-resposta estiver associada com a exposição.
- **Viés de acompanhamento:** em estudos de coorte ou de intervenção, as pessoas que deixam de ser acompanhadas podem ser diferentes daquelas que são efetivamente estudadas. Isto pode distorcer as medidas

de incidência e - se as perdas estiverem associadas com a exposição - de efeito.

- **Viés de amostragem:** acontece quando certos indivíduos têm mais chance de serem selecionados em uma amostra aparentemente equiprobabilística.
- **Viés de exclusão:** acontece há critérios diferentes para a seleção de casos e para os controles, em relação a que condições clínicas no passado permitiram a participação no estudo e quais serviram de base para a exclusão. Em estudos de caso-controle, quando a probabilidade de seleção (de casos ou de controles) está associada com a exposição.
- **Viés de sobrevivência (ou viés de incidência/prevalência):** acontece quando se estuda casos prevalentes ao invés de incidentes, em que qualquer característica associada com a sobrevivência será mais comum entre os casos.
- **Viés de hospitalização (viés de Berkson):** pacientes com uma determinada característica podem ser hospitalizados mais frequentemente do que pacientes sem esta característica. Isto pode levar à conclusão errada de que a característica seja um fator de risco quando na realidade não o é, ou ainda exagerar o efeito de um verdadeiro fator de risco.
- **Viés do trabalhador sadio (viés de auto-seleção):** acontece quando indivíduos com uma determinada característica (ligada à doença ou à exposição) podem ter maior probabilidade de entrar em um estudo.

◎ Quais os principais vieses de informação?

- **Viés do entrevistador:** o entrevistador coleta as informações diferentemente para doentes e sadios, ou para expostos e não expostos.
- **Viés do instrumento.** o instrumento de medida pode fornecer resultados inadequados para um subgrupo de pacientes.
- **Viés de memória:** quando pessoas afetadas por uma doença ou problema podem lembrar mais facilmente exposições no passado do que pessoas não afetadas.

- **Viés de diagnóstico:** quando uma população for monitorada durante um período de tempo, a confirmação da doença poderá ser melhor na população monitorada do que na população em geral.

⊙ Quais as características do fator de confusão?

⇒ Para que seja considerado um fator de confusão a variável deve estar associado com a exposição sendo avaliada, estar associado com o desfecho e não fazer parte da cadeia causal que liga a exposição ao desfecho.

⊙ Como podemos abordar o fator de confusão?

⇒ Pode ser abordado no delineamento ou na análise dos dados. No delineamento pode ser evitado através da restrição e do emparelhamento e na análise dos dados através da estratificação e métodos multivariados (regressão logística, Mantel-Haenszel, Cox).

⊙ Quais as etapas da análise dos vieses em artigo científico?

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Identificação dos vieses.• Formulação de hipóteses.• Direção e magnitude dos vieses. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

5. LEITURA CRÍTICA

Esse modelo consiste de critérios para analisar objetivamente um artigo científico em cada um de seus componentes. É dada ênfase na validade interna do estudo. Serve como um modelo para a análise de artigos, conforme o enfoque clínico que será apresentado posteriormente.

Esquema de Leitura de Artigos Científicos

.IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e revista. O título é adequado (conciso, claro, objetivo)? Os autores, instituição e revista são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	3. Qual é o delineamento? Qual é o fator em estudo? Qual é o desfecho? Qual é a população da pesquisa? Houve definição dos critérios de inclusão e exclusão? Foi aprovado pelo Comitê de Ética? Houve algum tipo de vício? Viés de seleção ou informação pode ter afetado os estudos? O potencial para confundimento foi controlado? Qual é a magnitude e direção mais provável dos vícios?
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>). Quais os achados principais? Os testes estatísticos foram adequados? Os resultados foram significativos e referem-se ao valor p e seu Intervalo de Confiança?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. A discussão enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? Os resultados podem ser aplicados no meu contexto de trabalho?

DIAGNÓSTICO

II

OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Descrever a importância dos estudos sobre diagnóstico;
- Reconhecer a diferença entre sensibilidade e especificidade;
- Descrever o conceito de valores preditivos;
- Listar as características da acurácia;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo sobre diagnóstico.

CONTEÚDO

- Conceitos básicos
- Sensibilidade e especificidade
- Valores preditivos
- Acurácia
- Leitura crítica

LEITURAS

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 3. Artes Médicas, 2003.
- Greenberg RS et al. Epidemiologia Clínica. 3a. ed. Capítulo 6. Artmed. 2005

1. CONCEITOS BÁSICOS

- Qual a importância do estudo dos testes diagnósticos?

O diagnóstico clínico através de testes é uma das etapas mais complexas da prática médica, necessitando de muito tempo para uma correta aplicação e interpretação de seus resultados. É necessário, portanto, um conhecimento adequado de suas propriedades e relações às várias situações clínicas em questão, baseado em princípios científicos que permitam o seu melhor entendimento.

- Como podem ser os testes diagnósticos?

Podem ser positivo ou negativo e as doenças presente ou ausente. Assim, o mesmo é considerado correto quando positivo na presença da doença; e incorreto quando positivo na ausência da doença (falso positivo), ou negativo na presença da doença (falso negativo). A partir dessas relações são estimados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo, a acurácia, e a prevalência. Essas relações encontram-se na tabela abaixo, em que eles são agrupados dois a dois.

Tabela 2.1. Relação entre doença e teste para avaliar diagnóstico.

		DOENÇA			
		PRESENTE	AUSENTE		
TESTE	POSITIVO	Verdadeiro Positivo	a	b Falso Positivo	a + b
	NEGATIVO	Falso Negativo	c	d Verdadeiro Negativo	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d	

2. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

- ⊙ O que é sensibilidade?

A sensibilidade é a capacidade de um exame de detectar a doença quando presente. É medida pela proporção dos indivíduos com a doença que tem um resultado positivo, sobre todos os indivíduos com a doença que foram submetidos ao teste. Um teste sensível geralmente não deixará de detectar a doença. Matematicamente é igual a $S=a/a+c$.

- ⊙ O que é especificidade?

A especificidade, por outro lado, é a capacidade de um exame de identificar corretamente a ausência de doença. É medida pela proporção entre indivíduos sem a doença que tem um resultado negativo e todos os indivíduos sem a doença que foram submetidos ao teste. Um teste específico raramente catalogará uma pessoa sadia como doente. Matematicamente é igual a $E=d/b+d$.

- ⊙ O que é padrão-ouro?

⇒ Para saber se uma pessoa está realmente doente, e a partir daí estimar a sensibilidade e especificidade de um determinado teste, é necessário que tenha um padrão de confiança máxima, denominado “**padrão-ouro**”.

- ⊙ Quando é importante usar um teste sensível?

É usado quando não se pode correr o risco de não diagnosticar uma doença, como, por exemplo, quando há suspeita de condição perigosa, mas tratável, como tuberculose, sífilis e doença de Hodgkin. Testes sensíveis são também úteis nos estágios iniciais do processo diagnóstico de uma doença. São usados, neste caso, para excluir doenças, como o teste tuberculínico. Um teste sensível é mais útil para o profissional quando o resultado é negativo.

- ⊙ Quando é importante usar um teste específico?

É útil para confirmar um diagnóstico sugerido por outros dados. Isso porque um teste específico é raramente positivo na ausência da doença, isto é, dá poucos resultados falsos positivos. Os testes altamente específicos são muito úteis quando um resultado falso positivo pode resultar em dano físico, emocional ou mesmo financeiro para o paciente. Por exemplo, antes que o paciente seja submetido à quimioterapia antineoplásica ou anti-tuberculosa, faz-se necessário que se submeta a uma biópsia para confirmar o diagnóstico. Um teste específico é mais útil para o profissional quando o resultado é positivo.

- ⊙ Qual é a relação entre sensibilidade e especificidade?

⇒ Para o aumento de sensibilidade corresponde a perda de especificidade. O aumento da especificidade, por sua vez, gera diminuição da sensibilidade.

- ⊙ Como se pode ser representada graficamente essa relação?

Através da curva chamada ROC (*receiver-operating-characteristic*). Essa curva compara sensibilidade e especificidade, além da taxa de falso-positivos e de verdadeiro-positivos em múltiplos pontos de corte. Utilizando a curva ROC, pode-se determinar o melhor ponto de corte para um teste diagnóstico (aquele que dá ao mesmo tempo a melhor sensibilidade e especificidade).

- ⊙ Como pode ser interpretada a curva ROC?

⇒ Testes de bom poder discriminatório concentram-se no canto superior esquerdo, em que, à medida que a sensibilidade aumenta (diminuição do ponto de corte), há pouca ou nenhuma perda da especificidade, até que níveis mais altos sejam alcançados. A acurácia global de um teste é representada como a área sob a curva ROC, ou seja, quanto maior a área, melhor o teste.

- ⊙ Para que servem, na prática, os conceitos de sensibilidade e especificidade?

A sensibilidade e a especificidade são propriedades de um teste que devem ser tomadas em consideração para decidir se aquele teste deve ser usado. Mas uma vez com o resultado de um teste na mão, seja ele positivo ou negativo, a sensibilidade e especificidade não mais terão importância. Isto porque estes atributos indicam a probabilidade de que o teste seja positivo ou negativo em pessoas sabidamente doentes ou sadias. Entretanto, quando já estamos com um resultado de um teste o que interessa conhecer não é mais a sensibilidade e especificidade, mas o que ele significa quando positivo ou negativo, ou seja, se aquela pessoa tem ou não doença, a partir do resultado do teste.

3. VALORES PREDITIVOS

- ⊙ O que é valor preditivo de um teste?

É a probabilidade da doença dado o resultado de um teste. O valor preditivo positivo (VP+) é, portanto, a probabilidade da doença em um paciente com o resultado de um teste positivo (anormal), enquanto que o valor preditivo negativo é a probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste for negativo (normal). Matematicamente é igual a $VP+ = a/a+c$ e $VP- = d/c+d$. Na prática, interessa saber com que eficiência seus resultados preverão um diagnóstico de certeza, ou seja, estimar o seu valor preditivo (VP+).

- ⊙ Quais os determinantes dos valores preditivos?

Esses valores estão relacionados a sensibilidade e especificidade, ou seja, quanto mais sensível for um teste, melhor será o seu valor preditivo negativo; por outro lado quanto mais específico for um teste, melhor será o seu valor preditivo positivo. Além disso, esses valores dependem do contexto no qual o teste é aplicado, ou seja, os valores preditivos positivo ou negativo variam amplamente dependendo da proporção de indivíduos verdadeiramente doentes entre os pacientes submetidos ao exame.

- ⊙ Como calcular a prevalência de uma doença?

É a proporção de pessoas com a condição clínica em questão sobre todos os indivíduos examinados, incluindo casos e não casos, em um determinado ponto no tempo. Através dessa medida podemos quantificar a probabilidade de que uma pessoa com certas características demográficas e clínicas tenha uma doença em um determinado tempo. Isso faz com que um valor de um teste diagnóstico, varie de um local para outro de acordo com a prevalência estimada para este local. Matematicamente é igual a $P = \frac{a+c}{a+b+c+d}$.

- ⊙ Do que depende o VPP +?

⇒ O VP + depende da prevalência na população da doença sendo estudada. Por exemplo, se ninguém tem esquistossomose em Fortaleza pessoas que tiverem o teste positivo tem uma altíssima probabilidade de serem casos falsos-positivos. Ao contrário, em uma cidade de Alagoas onde quase todas as pessoas têm a doença, um teste positivo quase certamente significará que a pessoa está realmente doente.

- ⊙ Como aumentar prevalência de uma doença antes da aplicação de um teste diagnóstico?

Encaminhamento de determinados pacientes para hospitais terciários, o que aumenta a probabilidade de se encontrar doenças graves relacionada às queixa do paciente; aplicação de certos tipos de testes a grupos demográficos com um maior risco de apresentar uma determinada doença e solicitação de testes dependendo de condições específicas associada a situação clínica, o que aumenta a probabilidade de se encontrar uma determinada doença. O aumento da prevalência visa um uso mais adequado dos testes diagnósticos.

4. ACURÁCIA

- ⊙ O que é acurácia de um teste?

É a percentagem total de concordância entre o exame diagnóstico e o diagnóstico de certeza. É medida pela proporção de todos os resultados corretos do teste sobre todos os pacientes examinados. Matematicamente é igual a $A = a + d / a + b + c + d$. A acurácia não é uma medida muito útil clinicamente, pois muitas informações são perdidas em um índice único. É fundamental também, definir o teste padrão (“padrão ouro”) que é um teste usado como referência na avaliação da acuidade de um teste novo. Assim, a comparação da acurácia de um teste em estudo com um padrão apropriado, e a estimativa calculada de todas as outras medidas permite interpretar adequadamente os testes diagnósticos.

5. LEITURA CRÍTICA

- ⊙ Quais os critérios utilizados para a leitura crítica de artigos sobre diagnóstico?

⇒ A ênfase deve ser dada na validade interna, ou seja, na identificação de possíveis vieses que podem comprometer o estudo. É importante identificar, também, a validade externa (generalização dos resultados) e aplicabilidade do estudo.

Esquema de Leitura de Artigos sobre Diagnóstico

.IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e revista. O título é adequado (conciso, claro, objetivo)? Os autores, instituição e revista são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	3. Qual é o delineamento? Qual é a população da pesquisa? Qual é o teste diagnóstico (fator em estudo)? Qual é o teste-padrão (desfecho clínico)? O teste-padrão foi adequado? Houve comparação cega e independente com a referência padrão (“ouro”)? O teste diagnóstico foi avaliado em um conjunto apropriado de pacientes, tais com aqueles para os quais se destinaria na prática clínica? Foi aprovado pelo Comitê de Ética? Vício de seleção ou informação pode ter influído nos resultados? As aferições do teste diagnóstico e do teste-padrão foram independentes?
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>). Quais os achados principais em termos de sensibilidade e especificidade? Os resultados foram estaticamente significativos e referem-se ao valor p e seu IC? Entre os indivíduos positivos no teste, que porcentagem é verdadeiramente doente (Probabilidade pós-teste positiva ou Valor Preditivo Positivo)? Entre os indivíduos negativos no teste, que porcentagem tem a doença (Probabilidade pós-teste negativa ou 1 – Valor Preditivo Negativo)? Qual é a prevalência da doença (Probabilidade pré-teste da doença)? Compara as probabilidades pré e pós-teste?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. Enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? O teste em estudo é factível na prática (está à disposição, é de baixo risco e de razoável custo)?

RISCO



OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Listar os estudos sobre risco;
- Reconhecer vantagens e desvantagens de estudos de coorte e caso-controle;
- Distinguir os principais vieses de estudos de coorte e caso-controle;
- Descrever as medidas de risco;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo sobre risco.

CONTEÚDO

- Conceitos básicos
- Estudos de risco
- Estudo de coorte
- Estudo de caso-controle
- Medidas de risco
- Leitura crítica

LEITURAS

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 5. Artes Médicas, 2003.
- Greenberg RS et al. Epidemiologia Clínica. 3a. ed. Capítulos 8 e 9. Artmed. 2005.

1. CONCEITOS BÁSICOS

⊙ O que é risco?

O risco é a probabilidade de que pessoas que estão sem uma doença, mas expostas a determinados fatores apresentem essa doença. Esses são conhecidos como fatores de risco, que podem ser de vários tipos, entre os quais: ambientais, sociais, comportamentais, genéticos e culturais. A exposição a esses fatores significa que a pessoa, antes de ficar doente, manteve contato com determinados fatores em questão, em um determinado período de tempo.

⊙ Qual a importância do conhecimento dos fatores de risco?

⇒ O conhecimento dos fatores de risco é muito importante por vários motivos. O mesmo pode ser muito útil para prever a ocorrência de determinadas doenças, para melhorar o desempenho de um teste diagnóstico, para ser usado como causa ou indiretamente quando associado ao fator determinante da doença, e para possibilitar a prevenção de uma doença.

⊙ Quais os problemas que dificultam o reconhecimento de tais fatores?

- Longo período de latência entre exposição e doença em que a relação fica menos clara;
- Exposição muito freqüente a determinados fatores que eles nem parecem estar relacionados;
- Baixa incidência da doença que fica difícil tirar conclusões sobre eventos infreqüentes;
- Doença é muito comum que se torna difícil distinguir um novo fator de risco;
- Risco muito pequeno que fica difícil relacionar a doença mesmo se ambos são freqüentes;
- Muitas causas e efeitos múltiplos relacionados a determinada doença.

2. ESTUDOS DE RISCO

- ⊙ Através de que delineamentos são estudados os fatores de risco?

- experimental.
- observacional.

- ⊙ Como se caracteriza o estudo experimental?

⇒ No estudo experimental, pessoas que no momento estão sem a doença seriam divididas em grupos com igual susceptibilidade para a doença. Um grupo seria deliberadamente exposto e não exposto ao fator de risco no curso natural dos mesmos. No final, tanto no estudo experimental ou no observacional se comparariam os grupos em estudo, sendo que quaisquer diferenças nas taxas de doenças nos grupos poderiam estar relacionadas ao fator de risco. Entretanto, a maioria dos estudos é feito por métodos observacionais, por serem mais factíveis na prática.

3. ESTUDO DE COORTE

- ⊙ Como se caracteriza o estudo de coorte?

Grupo de pessoas constituído de modo que nenhuma delas tenha a doença em questão e que são classificadas de acordo com as características que podem estar relacionadas com o desfecho. A seguir são observadas ao longo do tempo através de exames periódicos. Assim, é possível ver como as características iniciais se relacionam com eventos subsequentes.

- ⊙ Qual é o estudo mais adequado para estudar fatores de risco?

⇒ O estudo de coorte é o mais factível para estudos sobre fatores de risco. Isso porque a partir de um grupo de pessoas expostas ou não a um fator de risco, avalia-se o aparecimento de uma doença.

- ⊙ Quais as vantagens e desvantagens do estudo de coorte?

Quadro 3.1. Vantagens e desvantagens do estudo de coorte.

Vantagens	Desvantagens
Permite que uma informação seja coletada de forma confiável sem os vícios que poderiam ocorrer se o efeito clínico já fosse conhecido	Ineficiente pelo maior número de pessoas que devem participar do estudo que não apresentam o evento de interesse
Permite calcular diretamente a incidência da doença para cada grupo de exposição separadamente	Custo elevado pelo recurso necessário para acompanhar muitas pessoas ao longo do tempo
Fornecer uma estimativa direta do risco associado ao fator causal	Longa duração, com perdas de pacientes ao longo do tempo.
Pode evidenciar associações entre exposição a muitas doenças.	Avalia a relação entre doença e exposição a relativamente poucos fatores

- ⊙ Em que situação o estudo de coorte é ineficaz?

⇒ O estudo de coorte não é adequado para doenças raras, visto que será necessário incluir no início do estudo um número muito grande de pessoas para que se tenha um número de desfecho necessário para análise.

- ⊙ Como ocorre a seleção no estudo de coorte?

A seleção em um estudo de coorte pode ser feita através da identificação de um grupo especial de exposição (estilo de vida ou experiência de trabalho); e amostra da população geral onde haverá heterogeneidade de exposição.

- ⊙ Como se dá o acompanhamento no estudo de coorte?

Os métodos de acompanhamento incluem correspondência com os indivíduos e outros informantes, re-exame periódico dos indivíduos e vigilância indireta de registros hospitalares e de óbitos.

- ⊙ Como deve ser os critérios diagnósticos no estudo de coorte?
- ⇒ Os critérios diagnósticos do desfecho devem ser padronizados antes do início do acompanhamento e devem permanecer estáveis de forma que os casos incidentes identificados no início do acompanhamento devem ser comparáveis aos que ocorrem no final do período de observação.
- ⊙ Quais os principais tipos de vieses encontrados no estudo de coorte?

Quadro 3.2. Vieses de seleção nos estudos de coorte.

Viés de seleção:	Quando o grupo em estudo não reflete a mesma distribuição da população em geral
- Viés de não-respondentes	Por recusa de alguns indivíduos selecionados originalmente participarem
- Viés de acompanhamento	Se a ocorrência de doença é diferente entre as perdas e os que continuam sendo acompanhados.

Quadro 3.3. Vieses de informação nos estudos de coorte.

Viés de informação:	Ocorre quando há um erro de classificação em que os sujeitos são classificados erroneamente.
- Viés do instrumento	Instrumento de medida pode fornecer resultados inadequados para um subgrupo de pacientes.
- Viés do entrevistador	Entrevistador coleta as informações diferentemente para doentes e sadios, ou para expostos e não expostos.

- ⊙ Como se podem minimizar esses vícios?

Através de cuidadosa seleção de indivíduos para inclusão no estudo; caracterização das diferenças entre respondentes e não respondentes, permitindo avaliar a direcionalidade e grau do viés; precisão e definição adequada de procedimentos de medida; acompanhamento intensivo de todos os participantes; critérios de acompanhamento que assegurem igual oportunidade de diagnóstico e tratamento.

4. ESTUDO DE CASO-CONTROLE

- ⊙ Como se caracteriza o estudo de caso-controle?

São selecionados pacientes que tem a doença e um grupo de pessoas semelhantes que não tem a doença, para então, retroativamente determinar a frequência de exposição aos fatores de risco nos dois grupos. Assim, é possível estimar o risco relacionado ao fator em estudo que, supostamente, determinaria um efeito clínico.

- ⊙ Qual é o estudo mais factível para o estudo de doenças raras?

⇒ O estudo de caso-controle é o mais factível para estudos sobre fatores de risco para doenças raras. Isso porque pode ser feito com um número menor de casos sendo aplicável a doenças raras de baixa incidência.

- ⊙ Quais as vantagens e desvantagens do estudo de caso-controle?

Quadro 3.4. Vantagens e desvantagens do estudo de caso-controle.

Vantagens	Desvantagens
Fornece os resultados mais rapidamente.	Não fornece uma estimativa direta do risco associado com o fator causal.
É de custo mais baixo necessitando de menos recursos para sua realização.	Não determina a incidência de doenças
É de curta duração não gastando muito tempo para obtenção dos resultados.	Existe um grande potencial para vícios porque os controles são selecionados pelos investigadores
É mais fácil a identificação dos casos sem as limitações impostas pela freqüência natural da doença.	Ocorrem mais informações incompletas na coleta de dados porque dependem da memória dos informantes e/ou dos arquivos médicos.

- ⊙ Como ocorre a seleção de casos no estudo de caso-controle?

Os casos são selecionados a partir de fontes de base populacional (registros de mortalidade, registros de morbidade) e fontes de dados de serviços médicos (hospitais, centros de saúde).

- ⊙ Como ocorre a seleção de controles no estudo de caso-controle?

Os controles podem ser hospitalares ou de serviços de saúde em que são selecionados dos mesmos locais que os casos, mas com outros diagnósticos, sendo que os diagnósticos elegíveis são doenças não associadas com os fatores de risco em questão; e controles comunitários ou populacionais em que as pessoas selecionadas das mesmas comunidades de onde se originaram os casos.

- ⊙ Qual o cuidado que se deve ter na seleção de casos e controles?

- ⇒ A probabilidade de incluir um controle (ou caso) não pode estar associada com os fatores de risco em estudo; e se os controles desenvolverem a doença, devem ser detectados pelo estudo e incluídos como casos.
- ⊙ Quais os principais tipos de vieses encontrados no estudo de caso-controle?

Quadro 3.5. Vieses de seleção nos estudos de caso-controle.

Viés de seleção:	Casos e controles podem originar-se de subpopulações diferentes, ou seja, a probabilidade de inclusão no estudo está associada com a exposição.
- Viés de não-respondentes	Ocorre se a não resposta estiver associada com a exposição, e o percentual de não respondentes for maior entre controles do que casos (o que freqüentemente ocorre) ou vice-versa;
- Viés de acompanhamento	Se a ocorrência de doença é diferente entre as perdas e os que continuam sendo acompanhados.
- Viés de incidência/ prevalência:	A suposta exposição está associada à duração do episódio e, portanto os casos prevalentes diferem dos casos incidentes. É similar ao viés de sobrevivência;
- Viés de indicação	Quando a exposição em estudo é uma intervenção médica, algumas características do doente podem levar à procura de assistência e/ou desencadear certas condutas clínicas.

Quadro 3.6. Vieses de informação nos estudos de caso-controle.

Viés de informação:	Ocorre quando há um erro de classificação em que os sujeitos são classificados erroneamente.
- Viés do entrevistador	Entrevistador conhece (conscientemente ou não) as hipóteses e coleta diferencialmente a informação de casos e controles.
- Viés de memória	Casos e controles lembram-se diferencialmente das exposições.
- Viés de diagnóstico:	Pessoas expostas são submetidas a investigações clínicas que resultam no diagnóstico mais freqüente do que para os não expostos.

5. MEDIDAS DE RISCO

∴ Como são agrupadas as variáveis?

As variáveis podem ser combinadas em uma tabela quádrupla, em que esses dados são agrupados dois a dois de forma dicotômica.

Quadro 3.7. Tabela quádrupla.

		DOENÇA		
		CASOS	NÃO CASOS	
FATOR DE RISCO	EXPOSTOS	a	b	a + b
	NÃO EXPOSTOS	c	d	c + d
		a + c	b + d	a + b + c + d

- a. N° de pessoas expostas ao fator de risco e que ficaram doentes.
- b. N° de pessoas expostas ao fator de risco e que continuaram sadias.
- c. N° de pessoas não expostas ao fator de risco e que ficaram doentes.
- d. N° de pessoas não expostas ao fator de risco e que permaneceram sadias.
- a + c. N° de pessoas que ficaram doentes.
- b + c. N° de pessoas que permaneceram sadias.
- a + c. N° de pessoas expostas ao fator de risco.
- c + d. N° de pessoas não expostas ao fator de risco.

⊙ Quais as medidas podem ser retiradas da tabela quádrupla?

⇒ A partir dessas relações são estimadas as medidas de associação de exposição ao fator de risco em questão, para que se possam determinar quais são os riscos relacionados à doença. Essas medidas são: risco relativo, risco atribuível, risco atribuível na população, e fração atribuível na população.

Quadro 3.8. Tipos de risco.

Tipo	Expressão
Risco Relativo (Razão de Risco)	$RR = \frac{a}{a+b} : \frac{c}{c+d}$
Risco Atribuível	$RA = IE - IE = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$
Risco Atribuível na População	$Rap = RA \times p$
Fração Atribuível na População	$Fap = \frac{Rap}{It}$

IE: Incidência em pessoas expostas.

IE: Incidência em pessoas não expostas.

P: Prevalência da exposição a um fator de risco.

It : Incidência total da doença em uma população.

- ⊙ Como se caracteriza o Risco Relativo (RR) no estudo de coorte?
- ⇒ O risco relativo no estudo de coorte é a razão da incidência em pessoas expostas ($a + b$) e da incidência de pessoas não expostas ($c + d$) que surgem naturalmente ao longo do tempo. Esse risco exprime a força da associação entre a exposição e a doença. Assim, é uma medida de efeito útil para estudos etiológicos. Pois quanto maior o risco relativo maior a associação entre um determinado fator em estudo e a doença.
- ⊙ Como se caracteriza o Risco Atribuível (RA) no estudo de coorte?
- ⇒ O risco atribuível é a parte do risco a que está exposto um indivíduo, atribuível ao fator em estudo e não a outros fatores. É a diferença entre a incidência entre os expostos ($a + b$) e a incidência entre os não expostos ($c+d$). Ou seja, é a incidência adicional de doença relacionada a exposição comparada com uma incidência relacionada, provavelmente a outros fatores.
- ⊙ Como se caracteriza o Risco Atribuível na população (RAp)?
- ⇒ O risco atribuível na população é uma medida de associação influenciada pela prevalência do fator de risco na população total. Daí ser um método que pode servir para avaliar a contribuição de um fator de risco na população. É estimado pelo produto do risco atribuível pela prevalência do fator de risco de uma população. Ou seja, é uma medida do excesso de incidência de doença em uma população que está associada a um determinado fator de risco. É calculada pela divisão entre o risco atribuível na população pela incidência da doença nessa população.
- ⊙ O que é o *odds ratio*?
- ⇒ O “*odds ratio*” é a medida do risco relativo em estudo caso controle. É estimado comparando as freqüências relativas de pessoas expostas aos fatores de risco no grupo de casos ($a + c$) e no grupo de controle ($b + d$). Assim, isso permite calcular as chances de que um caso seja exposto em relação às chances de que um controle seja exposto. Se a freqüência de

exposição é maior entre os casos, a razão de chances excederá a 1 indicando risco. Inversamente, se a frequência de exposição é menor entre os casos, a razão de chances será menor que 1 indicando proteção. Daí conclui-se que o significado do “*odds ratio*” é semelhante ao risco relativo obtido em estudo de coorte, e expressa a força de associação entre exposição e doença.

6. LEITURA CRÍTICA

- ⊙ Quais os critérios utilizados para a leitura crítica de artigos sobre risco?
- ⇒ A ênfase deve ser dada na validade interna, ou seja, na identificação de possíveis vieses que podem comprometer o estudo. É importante identificar, também, a validade externa (generalização dos resultados) e aplicabilidade do estudo.

Esquema de Leitura de Artigos sobre Risco

.IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e revista. O título é adequado (conciso, claro, objetivo)? Os autores, instituição e revista são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	<p>3. Qual é o delineamento? Qual é fator em estudo? Qual é o desfecho? Qual é a população da pesquisa? Houve definição dos critérios de inclusão exclusão? Foi aprovado pelo Comitê de Ética? Houve algum tipo de vício que pode ter influenciado nos resultados?</p> <p><u>Para estudo de coorte:</u> Seleção: o grupo estudado não reflete a mesma distribuição da população em geral? Viés de acompanhamento: houve perdas durante o seguimento? Informação: houve vício resultante de um erro de medida (instrumento, entrevistador ou entrevistado)? O potencial para confundimento foi controlado?</p> <p><u>Para estudo de caso-controle:</u> vício de seleção, memória, entrevistador, não-respondente, incidência/prevalência, detecção, indicação? O potencial para confundimento foi controlado?</p>
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>). Quais os achados principais, em termos de risco relativo (RR) ou “ <i>odds ratio</i> ”? Os testes estatísticos foram adequados? Os resultados foram significativos e referem-se ao valor p e seu Intervalo de Confiança?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. Enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? Os resultados podem ser aplicados no seu contexto de trabalho?

OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Descrever a importância das idéias sobre tratamento;
- Distinguir a diferença entre eficácia e efetividade;
- Listar os estudos sobre tratamento;
- Identificar as características dos estudos sobre tratamento;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo sobre tratamento.

CONTEÚDO

- Conceitos básicos
- Eficácia e efetividade
- Estudos de tratamento
- Ensaio clínico não controlado
- Ensaio clínico controlado
- Leitura crítica

LEITURAS

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 7. Artes Médicas, 2003.
- Greenberg RS et al. Epidemiologia Clínica. 3a. ed. Capítulo 7. Artmed. 2005.
- Gordon H. Guyatt, David Sackett, Deborah J. Cook, for the Evidence Based Medicine Working Group. How to Use an Article About Therapy or Prevention. JAMA. (1993;270(21):2598-2601). Disponível em:
<http://www.cche.net/text/usersguides/therapy.asp>

1. CONCEITOS BÁSICOS

- ⊙ Como surgiram as idéias sobre os tratamentos médicos?

As idéias para o tratamento surgiram de várias atividades médicas. Alguns tipos de tratamentos foram sugeridos por estudos nos mecanismos de doenças a nível molecular e celular, outros resultaram de observações médicas perspicazes, e outras se originaram de estudos populacionais epidemiológicos.

- ⊙ Porque é importante estudar o tratamento?

⇒ O tratamento é uma das etapas mais importante da medicina, principalmente para o paciente, que procura assistência médica para o controle de sua doença, de modo que melhore o seu prognóstico.

- ⊙ Porque testar um tratamento?

Alguns dos tratamentos são tão evidentes por si mesmos que dispensam testes formais. Outros, entretanto, necessitam serem testados, pois uma variedade de condições pode mascarar as verdadeiras relações entre esse tratamento e seus efeitos. Daí foram desenvolvidos estudos sobre os efeitos do tratamento para se conhecer a sua eficácia, efetividade e eficiência.

2. EFICÁCIA E EFETIVIDADE

- ⊙ Qual a diferença entre eficácia e efetividade?

Eficácia é a demonstração, em condições rigorosas e experimentais, de que um tratamento realmente funciona a pacientes que cooperam inteiramente com a orientação médica. A efetividade, por outro lado, é a demonstração em condições existentes na comunidade de que um tratamento funciona quando é prescrito.

⊙ Como se caracteriza um estudo de efetividade?

⇒ A efetividade é medida no contexto habitual do paciente em que possa aceitar ou rejeitar um tratamento. Um tratamento pode ser inefetivo por falta de eficácia, por falta de adesão do paciente ou por ambos.

3. ESTUDOS DE TRATAMENTO

⊙ Como estudar os efeitos de um tratamento?

Através de estudos observacionais e estudos experimentais, sendo que os segundos são os mais indicados. O ensaio clínico é um tipo especial de estudo de coorte, onde as condições de estudo são especificadas pelo pesquisador para evitar comparações viciadas. O mesmo pode ser de dois tipos: ensaio clínico não controlado e ensaio clínico controlado.

4. ENSAIO CLÍNICO NÃO CONTROLADO

⊙ Como se caracteriza o ensaio clínico não controlado?

No ensaio clínico não controlado todos os pacientes recebem o fator de intervenção em estudo. Não tem, portanto, um grupo controle. Os resultados são, então, comparados com dados obtidos antes e depois da intervenção.

⊙ Quais os tipos de vícios encontrados no ensaio clínico não controlado?

⇒ Esse tipo de estudo está sujeito a vários vícios, que podem ser devido a um desfecho imprevisível, ao efeito Hawthorne, a regressão á média, e a melhora previsível. Isso pode, por conseguinte, levar a falsas conclusões.

Quadro 4.1. Tipos de vícios em ensaios clínicos não controlados.

Desfecho impreviável	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre quando algumas doenças têm um desfecho extremamente variável, não sendo possível avaliar os efeitos de um tratamento observando-se apenas as modificações no curso da doença após o tratamento.
Efeito Hawthorne	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência das pessoas mudarem seu comportamento quando estão sendo alvos de interesses especiais, independentes da natureza específica de intervenção que possam estar recebendo, por conseguinte alterando o efeito do tratamento.
Regressão à média	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência de medidas subseqüentes apresentarem valores mais próximos da média por razões estatísticas, podendo assim levar a impressões erradas sobre os efeitos do tratamento.
Melhora previsível	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre quando uma doença é autolimitada, melhorando independentemente de intervenções terapêuticas, não sendo possível associar essa melhora aos efeitos do tratamento.

5. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO

- ⊙ Como se caracteriza o ensaio clínico controlado?

É um tipo de estudo experimental em que o investigador manipula as variáveis em estudo para conseguir o menor potencial de vícios. A alocação do fator em estudo é randomizada, ou seja, obedece a um plano predeterminado que é feito com o auxílio de uma tabela de números aleatórios, independente da decisão do pesquisador de quem recebe ou não o fator em estudo. Assim, os pacientes dos grupos estudados têm a mesma tendência de possuir uma determinada característica no início do estudo em relação a vários fatores prognósticos conhecidos ou não.

- ⊙ Como os grupos são comparados?

Depois dessa randomização é aplicada uma intervenção terapêutica ou preventiva, em que um grupo chamado de experimental recebe um tratamento ou medida profilática a ser testada; um outro grupo chamado de controle recebe o mesmo tipo de intervenção sem que seja submetido à terapia ou ação preventiva a ser testada. Esses grupos são, então, seguidos ao longo do tempo, a fim de comparar e analisar as diferenças na evolução dos pacientes.

- ⊙ Quais os problemas que podem afetar o tratamento?

Algumas vezes, entretanto, aparecem diferenças nos grupos decorrentes do acaso. Daí que, para minimizar esse erro, os pacientes podem ser colocados inicialmente em grupos (estratos) de prognósticos semelhantes, para, então, serem randomizados separadamente em cada estrato (randomização estratificada). As outras diferenças que podem surgir ocorrem após a randomização, e não são atribuíveis ao tratamento, mas a variáveis externas como o abandono, a troca, a co-intervenção, e a não adesão ao tratamento. As mesmas podem afetar os resultados do estudo, podendo assim introduzir vícios no mesmo.

- ⊙ Como se podem reduzir esses vícios?

Através do cegamento (mascaramento), que é uma forma de evitar que os participantes do estudo saibam o tratamento que é administrado aos pacientes, a fim de evitar a influência dos mesmos nos resultados. Para isso, os responsáveis pela alocação dos pacientes aos grupos de tratamento não devem saber qual será o próximo tratamento, os pacientes devem desconhecer que tratamentos estão tomando, os médicos que atendem os pacientes no estudo não devem saber que tratamento cada paciente recebeu, e os pesquisadores que avaliam os desfechos clínicos não podem conhecer os grupos de tratamento.

⊙ Como se classificam os ensaios clínicos?

⇒ Quando somente os pacientes desconhecem o tratamento que estão tomando o ensaio clínico é uni-cego, se também os médicos assistentes desconhecem que tipo de tratamento está sendo aplicado é duplo-cego, e se também os pesquisadores desconhecem os grupos de tratamento que estão sendo estudados é triplo-cego.

⊙ Quais as vantagens e desvantagens desse estudo?

As vantagens desse estudo são diversas, entre as quais: produz uma grande evidência de causa e efeito; é o único delineamento possível para algumas questões que envolvam o uso de novas drogas sintéticas; têm o menor potencial de vícios entre todos os delineamentos de pesquisa e permite controlar fatores de confusão. As desvantagens deste estudo são as seguintes: é relativamente muito caro; requer muito tempo para sua realização; geralmente é restrito a uma única questão; não é viável realizar esse delineamento em algumas situações importantes, devido a barreiras éticas, tais como o estudo de drogas na gestação ou contra a vontade dos pacientes.

⊙ Quais as fases dos ensaios clínicos randomizados cegos?

O estudo tem as seguintes fases: 1) Selecionar um grupo de indivíduos com uma determinada doença; 2) Medir características basais de todos os indivíduos; 3) Sortear o grupo (intervenção ou controle) para cada indivíduo; 4) Aplicar a intervenção; 5) Medir o desfecho.

⊙ Como deve ser a população desse estudo?

⇒ A população deve ser grande o suficiente para que a amostra necessária possa ser selecionada, ter alta probabilidade de ocorrência do desfecho de interesse permitindo comparações entre os grupos dentro de um razoável

período de tempo; e ter alta probabilidade de acompanhamento durante o estudo.

- ⦿ Como se caracteriza a fase 1 (seleção dos indivíduos)?

Através da definição de critérios de inclusão que facilitem a seleção e a generalização dos resultados; e da definição de critérios de exclusão para excluir pessoas com condições que poderão competir com o desfecho do estudo.

- ⦿ Como se caracteriza a fase 2 (medida das características básicas de todos os indivíduos)?

Deve-se no início da coorte caracterizar as pessoas em estudo; medir a variável em estudo no início e novamente ao final do estudo; e medir os fatores prognósticos. Isso permite ajustar para fatores de confusão e avaliar o efeito dessas características sobre o desfecho.

- ⦿ Como se caracteriza a fase 3 (aleatorização)?

A aleatorização garante que a chance de pertencer a qualquer um dos grupos seja igual para todos os pacientes, ou seja, que a probabilidade de que um paciente seja destinado a um determinado grupo é independente da probabilidade de que outro paciente seja destinado ao mesmo grupo. Isso elimina o viés de seleção e garante que as características de base se distribuam igualmente entre os grupos.

- ⦿ Como se caracteriza a fase 4 (aplicação da intervenção)?

É importante levar em conta um estudo com duplo cego que elimina o efeito de variáveis de confusão que se desenvolveriam durante o acompanhamento em decorrência da co-intervenção; que tenha uma adesão de participação dos pacientes e que tenha uma adequada duração de acompanhamento.

- ⊙ Como se caracteriza a fase 5 (medida do desfecho)?

O principal objetivo dessa fase é garantir que o resultado observado não seja enviesado em função da coleta mais completa ou cuidadosa do desfecho em um dos grupos de pacientes. A medida da resposta inclui os efeitos colaterais.

- ⊙ Quais os testes estatísticos que podem ser aplicados?

⇒ Os seguintes testes de significâncias podem ser utilizados: comparação de duas proporções (qui-quadrado), comparação de duas médias (teste t de duas amostras), comparação de duas distribuições (teste de Wilcoxon para duas amostras), diferenças no tempo de acompanhamento dos participantes (tábuas de vida), controle de fatores de confusão não resolvidos na aleatorização (regressão de Cox, logística, etc).

6. LEITURA CRÍTICA

- ⊙ Quais os critérios utilizados para a leitura crítica de artigos sobre tratamento?

Todos os itens de um artigo devem ser avaliados: resumo e introdução, material e métodos, resultados e discussão. A ênfase deve ser dada na validade interna da metodologia, ou seja, na identificação de possíveis vieses que podem comprometer o estudo. É importante identificar, também, a validade externa (generalização dos resultados) e aplicabilidade do estudo

Esquema de Leitura de Artigos sobre Terapêutica

.IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e revista. O título é adequado (conciso, claro, objetivo)? Os autores e instituição são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	3. Qual é o delineamento? O estudo foi de eficácia ou efetividade? Qual é a população da pesquisa? Qual é a intervenção (fator em estudo)? Qual é o desfecho clínico? Houve definição dos critérios de inclusão e exclusão? O estudo foi controlado? Houve alocação aleatória dos grupos? Os doentes foram analisados nos grupos em que foram randomizados? Os grupos eram semelhantes no início do estudo? Exceto pela intervenção, os grupos foram tratados igualmente? O estudo foi cego? O seguimento dos pacientes foi completo? Utilizou-se o princípio da intenção de tratar? Foi aprovado pelo Comitê de Ética? Que vícios podem ter influído nos resultados? <u>Para estudos comparados:</u> Seleção: os grupos foram designados aleatoriamente? Houve perdas, <i>cross-overs</i> ou contaminações? Aferição: os sujeitos, observadores e investigadores estavam “mascarados” ou “cegos” sobre <u>quem</u> recebia <u>que</u> tratamento? <u>Para estudos não-comparados:</u> A melhora clínica poderia ser esperada mesmo sem o tratamento? O desfecho imprevisível, o efeito Hawthorne, a regressão à média ou a melhora previsível poderiam explicar os resultados?
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>)? Os testes estatísticos foram adequados? Os resultados foram estatisticamente significativos e referem-se ao valor p e Intervalo de Confiança?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. Enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? Os resultados podem ser aplicados aos meus doentes? Os benefícios do tratamento compensam com os danos e custos?

PROGNÓSTICO

V

OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Definir prognóstico;
- Distinguir a diferença entre fatores de risco e de prognóstico;
- Caracterizar a história natural das doenças;
- Descrever as medidas de prognóstico;
- Avaliar as curvas de sobrevida;
- Discutir os vieses sobre prognóstico;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo sobre prognóstico.

CONTEÚDO

- Conceitos básicos
- História natural
- Medidas de prognóstico
- Curvas de sobrevida
- Vieses
- Leitura crítica

LEITURA

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 6. Artes Médicas, 2003.
- Benseñor MI, Lotufo PA. Epidemiologia – abordagem prática. Capítulo 8. Sarvier, 2005.

1. CONCEITOS BÁSICOS

- ⊙ O que é prognóstico?

Prognóstico é a previsão do curso futuro de uma doença, após o diagnóstico, baseado no conhecimento da história natural dessa afecção e nas possibilidades terapêuticas, incluindo a probabilidade de morte, seqüela e reinternação pela doença após o seu diagnóstico.

Fletcher

- ⊙ Como se caracteriza o fator de prognóstico?

Caracteriza por identificar na fase do diagnóstico um fator que permite prever o surgimento de eventos futuros. Podem ser específicos da pessoa, da própria doença ou de co-morbidades associadas.

- ⊙ Qual a diferença fator de risco em relação ao fator de prognóstico?

O fator de risco é a característica do paciente que determina o aparecimento da doença, enquanto que o fator de prognóstico é a característica da doença ou do paciente que produz o tipo de desfecho.

2. HISTÓRIA NATURAL

- ⊙ Como se caracteriza a história natural de uma doença?

A história natural de uma doença é a evolução da doença sem intervenção médica, isto é, como os pacientes evoluiriam, se nada fosse feito por sua doença.

Fletcher

⊙ Qual a validade prática de indagar sobre a história natural das doenças?

⇒ Isso dependerá do tipo doença. Há algumas doenças que não chegam aos serviços médicos, outras que não reconhecidas, e outras que levam regularmente os pacientes nos serviços de saúde. Essas uma vez reconhecidas serão provavelmente tratadas e mudarão conseqüentemente os seus cursos clínicos.

3. ESTUDOS DE PROGNÓSTICO

⊙ Quais os principais tipos delineamentos usados em estudos de prognóstico?

Os mais utilizados são os estudos de coorte, pois permite seguir um grupo de indivíduos após o diagnóstico da doença, observando a ocorrência de possíveis desfechos ao longo do tempo. Um outro delineamento muito útil na análise dos fatores prognósticos é o estudo de caso-controle

4. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

⊙ O que se pretende saber em um estudo de prognóstico?

Ao interpretar um estudo de prognóstico, é importante saber, em média, qual a probabilidade de que os pacientes com uma determinada condição clínica apresentem um desfecho em algum ponto no tempo.

⊙ Como estudar eficientemente os dados de um estudo de prognóstico?

⇒ Através de uma estimativa da sobrevivida de uma coorte ao longo do tempo, conhecida como análise de sobrevivência (tábua de vida). Nesse método, a chance de sobreviver até um determinado ponto no tempo é estimada a partir da probabilidade cumulativa de sobreviver a cada um dos intervalos precedentes.

5. VÍESES

- ⊙ Quais os principais tipos de vieses?

Quadro 5.1. Tipos de vícios em estudos de prognóstico.

Viés de montagem	<ul style="list-style-type: none">• Refere-se ao processo de seleção dos pacientes, gerando diferenças basais que por si só podem determinar as diferenças apresentadas nos resultados.
Viés de migração	<ul style="list-style-type: none">• É um tipo de viés de seleção que ocorre quando um número significativo de indivíduos no estudo abandona a coorte inicial, saindo definitivamente do estudo.
Viés de aferição	<ul style="list-style-type: none">• Ocorre principalmente há concentração apenas em alguns desfechos, esquecendo ou subestimando outros importantes.

6. LEITURA CRÍTICA

- ⊙ Quais os critérios utilizados para a leitura crítica de artigos sobre prognóstico?

Todos os itens de um artigo devem ser avaliados: resumo e introdução, material e métodos, resultados e discussão. A ênfase deve ser dada na validade na metodologia na identificação de possíveis vieses que podem comprometer o estudo.

Esquema de Leitura de Artigos sobre Prognóstico

IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e data. O título é adequado? Os autores e instituição são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	3. Qual é o delineamento da pesquisa? Qual é o fator em estudo? Qual é o desfecho clínico? A amostra de pacientes foi representativa e foi bem definida? As características das variáveis foram medidas no início e no final do estudo? Os grupos foram similares no início do estudo? O seguimento foi completo e suficientemente longo para que os desfechos esperados ocorressem? Os critérios para definição dos desfechos foram adequados e não sujeito a vieses? As avaliações dos resultados foram feitas de forma “cega”? Foi aprovado pelo Comitê de Ética? O potencial para confundimento foi controlado para outros fatores de prognóstico?
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>). Quais os achados principais. Os testes estatísticos foram adequados? Os resultados foram significativos e referem-se ao valor p e seu Intervalo de Confiança?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. Enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? Os resultados podem ser aplicados aos meus doentes?

OBJETIVOS

Ao final da aula o aluno deverá ser capaz de:

- Descrever a importância das idéias sobre prevenção;
- Listar os tipos de prevenção;
- Caracterizar os exames periódicos de saúde;
- Identificar os vieses sobre prevenção;
- Aplicar os elementos principais para a leitura de um artigo sobre prevenção.

CONTEÚDO

- Conceitos básicos
- Tipos de prevenção
- Exames periódicos de saúde
- Vieses
- Leitura crítica

LEITURA

- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Capítulo 8. Artes Médicas, 2003.
- Benseñor MI, Lotufo PA. Epidemiologia – abordagem prática. Capítulo 16. Sarvier, 2005.

1. CONCEITOS BÁSICOS

- ⊙ Porque é importante a prevenção das doenças?

A prevenção é fundamental na prática do profissional de saúde, sendo feita através de ações antecipadas que visam identificar precocemente fatores de risco ou doenças, para que se possa interceptar ou anular sua evolução. Essa prevenção é baseada na história natural da doença, podendo ser feita nos períodos de pré-patogênese, patogênese, e invalidez.

2. TIPOS DE PREVENÇÃO

- ⊙ Quais os tipos de prevenção da doença?

Quadro 6.1. Tipos de prevenção.

SEM DOENÇA	DOENÇA ASSINTOMÁTICA	CURSO CLÍNICO
PRIMÁRIA Remover fatores de risco	SECUNDÁRIA Detecção e tratamento precoce	TERCIÁRIA Reduzir complicações

- ⊙ Onde pode ser feito o diagnóstico clínico da doença?

A prevenção primária se faz com a interceptação dos fatores patogênicos, que visa impedir de fato que a doença aconteça, podendo ser feita através da promoção da saúde e da proteção específica. A prevenção secundária se faz no indivíduo já sob a ação do agente patogênico, mas sem manifestações clínicas, podendo ser realizada através do diagnóstico precoce e da limitação da invalidez. A prevenção terciária refere-se àquelas atividades clínicas que impedem a deterioração posterior ou reduzem as complicações depois que uma doença já se estabeleceu, podendo ser feita através da reabilitação.

- ⊙ Como o profissional de saúde pode atuar na prevenção primária?
- ⇒ A prevenção primária envolve atividades que extrapolam a área dos profissionais de saúde, sendo feita geralmente ao nível de estruturas sociais, econômicas e políticas.

3. EXAMES PERIÓDICOS DE SAÚDE

- ⊙ Qual o tipo de prevenção secundária mais freqüentemente utilizado?

A prevenção secundária mais utilizada na prática é o rastreamento, *screening* ou *check up*, freqüentemente realizado em exames periódicos de saúde. Esses testes selecionam pessoas aparentemente bem que têm a doença, daquelas que provavelmente não têm. Os mesmos podem ser aplicados a grandes populações não selecionadas (rastreamento de massa). Ou em casos selecionados durante consulta médica (busca ativa de casos).

- ⊙ Quais os critérios para decidir quando uma a condição clínica merece ser rastreada?

Quadro 6.2. Critérios para condição clínica ser rastreada?

Efetividade	<ol style="list-style-type: none"> 1. O tratamento precoce aumentará a sobrevida, a qualidade de vida, ou ambas no paciente rastreado? 2. Após um resultado positivo, há intervenção disponível? 3. Os pacientes diagnosticados precocemente aderem melhor a estratégia de tratamento proposta?
Carga de sofrimento	<ol style="list-style-type: none"> 4. O rastreamento se justifica pela gravidade da condição médica em termos de mortalidade, morbidade e sofrimento causado pela condição em questão? 5. É justificável realizar esse teste de rastreamento se o paciente for de alto risco para uma doença, mesmo se o procedimento cause sofrimento?
Avaliação do teste	<ol style="list-style-type: none"> 6. Esse teste de rastreamento é aceitável em termos de sensibilidade, especificidade, simplicidade, custo, segurança e aceitabilidade? 7. Existe um risco muito grande de um resultado falso positivo para o paciente?

⊙ O rastreamento se justifica em que situações?

⇒ O rastreamento somente se justifica pela gravidade do problema em termos de mortalidade, morbidade e sofrimento pela condição em questão, ou seja, somente situações que coloquem em risco a vida ou saúde das pessoas merecem serem rastreadas.

⊙ Porque é importante conhecer a efetividade do tratamento?

A efetividade do tratamento subsequente é importante, pois se o tratamento precoce não é efetivo, não faz sentido procurar um problema de saúde. A sua detecção precoce só aumentará o tempo de conhecimento da doença, sem ajudar o paciente.

⊙ Quais as condições para que o tratamento seja considerado efetivo?

Quadro 6.3. Critérios para definir a efetividade de um tratamento?

Eficácia	<ul style="list-style-type: none">• O tratamento por si próprio deve funcionar.
Adesão	<ul style="list-style-type: none">• O paciente deve aceitar o tratamento.
Tempo ganho	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento deve ser melhor quando usado no início da doença

- ⊙ Qual o melhor teste para rastreamento?

Quadro 6.4. Critérios para definir o melhor teste para rastreamento?

Sensibilidade	<ul style="list-style-type: none">• sensíveis o bastante para detectarem a maioria dos casos.
Especificidade	<ul style="list-style-type: none">• específicos o bastante para que não haja falsos positivos.
Simples	<ul style="list-style-type: none">• o suficiente para levarem pouco tempo para serem realizados.
Seguro	<ul style="list-style-type: none">• o bastante para não lesarem as pessoas.
Baixo custo	<ul style="list-style-type: none">• para que possam ser realizados.
Bem aceito	<ul style="list-style-type: none">• bem aceitos por pacientes e profissionais de saúde

- ⊙ O que é efeito do rótulo?

Descreve o efeito psicológico de resultados do teste ou diagnóstico para o paciente. O efeito de rótulo pode trazer repercussões importantes para o paciente.

4. VIESES

- ⊙ Quais os vieses que podem ocorrer em estudos de efetividade de programas de rastreamento?

Quadro 6.5. Tipos de vieses em programas de rastreamento.

Tempo ganho	<ul style="list-style-type: none"> • Desconsideração do tempo ganho pela detecção precoce da doença e o momento em que ela teria sido diagnosticada e o paciente apresentou sintomas e procurou ajuda médica.
Duração de tempo	<ul style="list-style-type: none"> • A tendência em detectar um número maior de casos de doença de crescimento lento em programas de rastreamento do que no atendimento usual.
Adesão	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão entre o bom prognóstico associado com a adesão e o efeito específico do tratamento, visto que os pacientes aderentes têm um melhor prognóstico independente do rastreamento.

⊙ Os testes de rastreamento devem ser realizados em que situações?

⇒ Baseado nos critérios acima se recomenda: realizar menos testes que antigamente, diminuindo, por conseguinte os falsos positivos; realizar os testes em uma abordagem seletiva de acordo com sexo, profissão, e idade; e realizar os testes em programas de rastreamento somente quando tiverem bem claros determinados critérios que os testes devem preencher.

5. LEITURA CRÍTICA

⊙ Quais os critérios utilizados para a leitura crítica de artigos sobre prevenção?

Todos os itens de um artigo devem ser avaliados: resumo e introdução, material e métodos, resultados e discussão. A ênfase deve ser dada na validade interna da metodologia, ou seja, na identificação de possíveis vieses que podem comprometer o estudo. É importante identificar, também, a validade externa (generalização dos resultados) e aplicabilidade do estudo.

Esquema de Leitura de Artigos sobre Rastreamento

.IDENTIFICAÇÃO	1. Examine o título, autores, instituição e revista. O título é adequado (conciso, claro, objetivo)? Os autores e instituição são confiáveis?
RESUMO E INTRODUÇÃO	2. O resumo apresenta sucintamente os objetivos, a metodologia e os principais resultados? Qual é a justificativa e o objetivo do estudo? Os marcos conceituais são pertinentes aos objetivos do estudo?
MATERIAL E MÉTODOS	3. Qual é o delineamento? Qual é o fator em estudo? Qual é o desfecho? Qual é a população da pesquisa? Houve definição dos critérios de inclusão exclusão? As características das variáveis foram medidas no início e no final do estudo? Todos os doentes que entraram no estudo foram considerados nos resultados e conclusões? O seguimento foi completo? Os doentes foram analisados nos grupos em que foram randomizados? Houve mascaramento no tratamento? Foi aprovado pelo Comitê de Ética?
RESULTADOS	4. Leia (<i>figuras e tabelas e, se necessário, o texto</i>). Quais os achados principais? Os dados foram identificados e selecionados sem a presença de vieses? Os resultados foram significativos e referem-se ao valor p e seu Intervalo de Confiança?
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	5. Enfoca as principais questões levantadas? Apresenta as possíveis limitações do estudo? Qual é a capacidade de generalização dos resultados? Os resultados podem ser aplicados aos meus doentes? Quais os benefícios do rastreamento? Qual é o custo-efetividade do rastreamento?