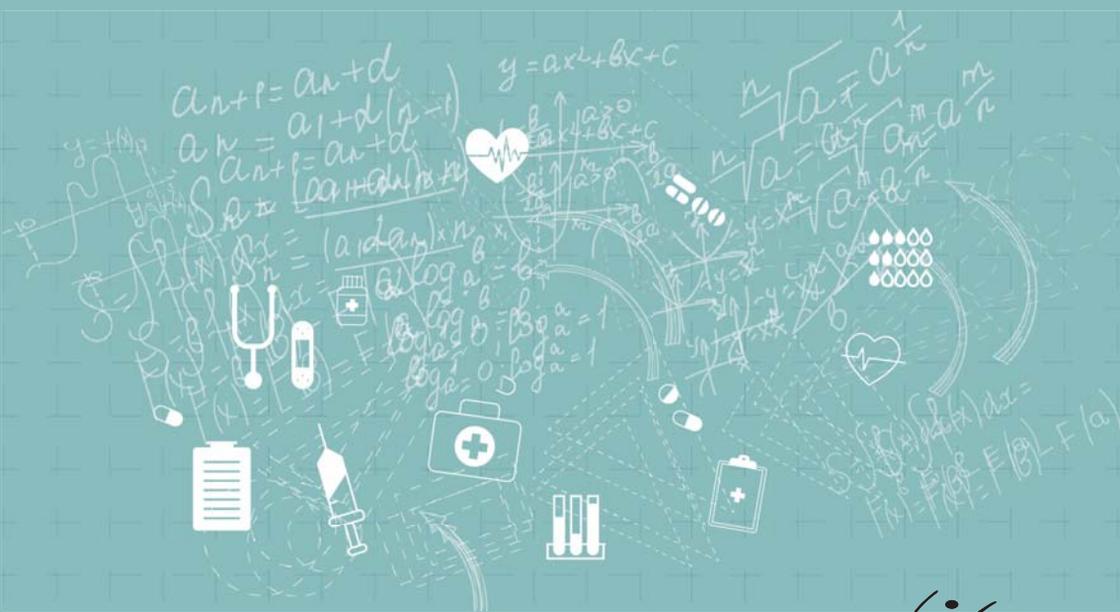


Descomplicando MBE

uma abordagem
prática da
MEDICINA
BASEADA em
EVIDÊNCIAS

Henrique de Paula Bedaque
Elaine Lira Medeiros Bezerra

Organizadores



DESCOMPLICANDO MBE

uma abordagem prática da

Medicina Baseada em Evidências

Henrique de Paula Bedaque
Elaine Lira Medeiros Bezerra
Organizadores

DESCOMPLICANDO MBE

uma abordagem prática da
Medicina Baseada em Evidências



gráfica e editora
CAULE DE PAPIRO®

Natal, 2018

Editora	<i>Rejane Andréa Matias Alvares Bay</i>
Revisão	<i>Os autores</i>
Capa e Diagramação Eletrônica	<i>Caule de Papiro</i>
Ilustrações	<i>Henrique de Paula Bedaque</i>
Revisores científicos	<i>Dyego Leandro Bezerra de Souza</i> <i>Elaine Lira Medeiros Bezerra</i> <i>Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia</i> <i>Ítalo Medeiros de Azevedo</i> <i>Marília de Almeida Cardoso</i>

Divisão de Serviços Técnicos
Catalogação da publicação na Fonte.
Bibliotecária/Documentarista:
Carla Beatriz Marques Felipe CRB-15/380

D448

Descomplicando MBE: uma abordagem prática da medicina Baseada em evidências / Henrique de Paula Bedaque e Elaine Lira Medeiros Bezerra (Organizadores). — Natal: Editora Caule de Papiro, 2018.

310 p.; 15 x 22 cm.

ISBN 978-85-92622-37-4

1. Medicina 2. Saúde. I. Bezerra, / Bedaque, Henrique de Paula (Org.). II. Elaine Lira Medeiros. (Org.).

RN

CDU 616

SUMÁRIO

Apresentação, 11

MÓDULO 1

CAPÍTULO 1 – ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

– CONCEITOS GERAIS, 15

ESTUDOS SECCIONAIS
ESTUDOS ECOLÓGICOS
ESTUDOS DE CASO-CONTROLE
ESTUDOS DE COORTE
ENSAIOS CLÍNICOS
REVISÃO SISTEMÁTICA
METANÁLISE
ESTUDOS QUALITATIVOS

Adrian Lucca Guimarães Caldeira

Dyego Leandro Bezerra de Souza

Henrique de Paula Bedaque

Thomas Diniz Papa

CAPÍTULO 2 – ESTUDOS ECOLÓGICOS, 29

Dyego Leandro Bezerra de Souza
Géssika Lanzillo de Almeida Nunes
Henrique de Paula Bedaque
Yasmin de Medeiros Carvalho

CAPÍTULO 3 – SÉRIES TEMPORAIS, 39

Dyego Leandro Bezerra de Souza
Henrique de Paula Bedaque
Thomas Diniz Papa

CAPÍTULO 4 – ESTUDOS SECCIONAIS, 47

Dyego Leandro Bezerra de Souza
Henrique de Paula Bedaque
Luiz Cândido da Silva Júnior

CAPÍTULO 5 – ESTUDO QUALITATIVO EM SAÚDE, 53

Adrian Lucca Guimarães Caldeira
Dyego Leandro Bezerra de Souza
Henrique de Paula Bedaque

CAPÍTULO 6 – ESTUDO DE COORTE, 63

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia
Henrique de Paula Bedaque
Melissa Yolanda Soares Melo

CAPÍTULO 7 – CASO-CONTROLE, 79

Cinthia Maria Cibelle de Lima Souza
Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia
Luiz Cândido da Silva Júnior

CAPÍTULO 8 – ENSAIO CLÍNICO, 85

Letícia Goes da Silva
Henrique de Paula Bedaque
Marília de Almeida Cardoso

CAPÍTULO 9 – REVISÃO SISTEMÁTICA, 101

Géssika Lanzillo de Almeida Nunes
Henrique de Paula Bedaque
Marília de Almeida Cardoso

CAPÍTULO 10 – METANÁLISE, 111

Alana Dantas de Melo
Beatriz Aguiar da Silva Carvalho
Henrique de Paula Bedaque
Marília de Almeida Cardoso

CAPÍTULO 11 – HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS, 119

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Letícia Goes da Silva

Pedro Henrique Almeida Fraiman

CAPÍTULO 12 – DIRETRIZES, 123

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Frederico Galvani Harckbart Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Yasmin de Medeiros Carvalho

MÓDULO 2

CAPÍTULO 13 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS, 133

DISTRIBUIÇÃO NORMAL

RISCO X CHANCES

TESTE DE ODDS RATIO

TESTE DE RISCO RELATIVO

TESTE T DE STUDENT

ANOVA

CORRELAÇÃO

REGRESSÃO

Beatriz Aguiar da Silva Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Ítalo Medeiros de Azevedo

MÓDULO 3

CAPÍTULO 14 – SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE, 201

Ítalo Medeiros de Azevedo

João Victor de Sousa Cabral

Ugor Tomaz Fernandes

CAPÍTULO 15 – VALOR PREDITIVO, 211

João Victor de Sousa Cabral

Melissa Yolanda Soares Melo

Ítalo Medeiros de Azevedo

CAPÍTULO 16 – ACURÁCIA, 227

Henrique de Paula Bedaque

Ítalo Medeiros de Azevedo

Luiz Cândido da Silva Júnior

CAPÍTULO 17 – CURVA ROC, 235

Ítalo Medeiros de Azevedo

Pedro Henrique Almenida Fraiman

Ugor Tomaz Fernandes

CAPÍTULO 18 – CAUSALIDADE, 241

POSTULADO DE HENLE KOCH

MODELO DE ROTHMAN

CRITÉRIOS DE BRADFORD HILL

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Frederico Galvani Harckbart Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

MÓDULO 4

CAPÍTULO 19 – O ARTIGO CIENTÍFICO, 253

O QUE É ARTIGO CIENTÍFICO?

RESUMO

INTRODUÇÃO

METODOLOGIA – ESTUDO QUANTITATIVO

ANÁLISE DO CONTEÚDO

ANÁLISE DO DISCURSO

RESULTADOS

DISCUSSÃO

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

APÊNDICE

Beatriz Aguiar da Silva Carvalho

Elaine Lira Medeiros Bezerra

Henrique de Paula Bedaque

**CAPÍTULO 20 – COMO PESQUISAR EM
BASES DE EVIDÊNCIA?, 299**

PRINCIPAIS BASES DE EVIDÊNCIAS

COMO POSSO REFINAR MINHA PESQUISA?

FILTROS

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

REFERÊNCIAS

Cynthia Maria Cibelle de Lima Souza

Elaine Lira Medeiros Bezerra

Pedro Henrique Almeida Fraiman

**SOBRE OS QUE CONTRIBUÍRAM
COM ESTA PUBLICAÇÃO, 307**

APRESENTAÇÃO

Este manual foi construído com o propósito de ser um meio de consulta prática para sistematizar a leitura de artigos científicos, compreendendo suas divisões e orientando a retirada de informações essenciais. Ao mesmo tempo, objetiva proporcionar um maior aprendizado e reflexão sobre a ciência envolvida nos artigos científicos e sua importância no meio acadêmico e profissional.

Sobre o grupo idealizador do livro:

O Programa de Educação Tutorial do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), *Campus Natal* – PET Medicina UFRN – é um grupo formado por estudantes de medicina orientados por uma docente, médica. O grupo promove diversas atividades de ensino, pesquisa e extensão universitária com o intuito de atuar como um agente ativo no processo de formação acadêmica dos estudantes da graduação e de promover atividades educativas para a população em geral. Mais informações sobre o PET Medicina UFRN podem ser acessadas pelo *site* petmedufrn.webnode.com.

Todos os exemplos e números apresentados neste manual são fictícios ou meramente ilustrativos, sem apresentar qualquer relevância científica; todos os gráficos e tabelas são criações autorais dos autores deste manual.

MÓDULO 1

- CAPÍTULO 1** ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS – CONCEITOS GERAIS, 15
- CAPÍTULO 2** ESTUDOS ECOLÓGICOS, 29
- CAPÍTULO 3** SÉRIES TEMPORAIS, 39
- CAPÍTULO 4** ESTUDOS SECCIONAIS, 49
- CAPÍTULO 5** ESTUDO QUALITATIVO EM SAÚDE, 53
- CAPÍTULO 6** ESTUDO DE COORTE, 63
- CAPÍTULO 7** CASO CONTROLE, 79
- CAPÍTULO 8** ENSAIO CLÍNICO, 85
- CAPÍTULO 9** REVISÃO SISTEMÁTICA, 101
- CAPÍTULO 10** METANÁLISE, 111
- CAPÍTULO 11** HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS, 119
- CAPÍTULO 12** DIRETRIZES, 123

CAPÍTULO 1

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS – CONCEITOS GERAIS

Adrian Lucca Guimarães Caldeira

Dyego Leandro Bezerra de Souza

Henrique de Paula Bedaque

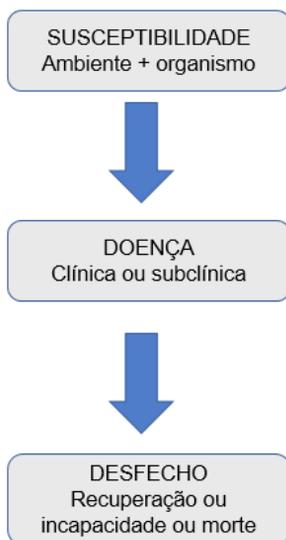
Thomas Diniz Papa

Falar sobre Medicina Baseada em Evidências envolve muito mais do que o conhecimento clínico de um profissional da saúde: a medicina contemporânea tende a se apoiar, em grande parte, sobre estudos epidemiológicos. Isso ocorre por que a Epidemiologia serve de base para a interpretação de pesquisas e, conseqüentemente, é a base da MBE. Trocando em miúdos, estudos atualizados contribuem ativamente com o entendimento do processo saúde-doença.

A Epidemiologia é o ramo das ciências da saúde que estuda a ocorrência, a distribuição e os fatores determinantes dos eventos relacionados com a saúde em uma população, segundo Medronho. A partir de um conceito tão amplo, é necessário entender que até o adoecimento, ou a perda do bem-estar pleno (como a Organização

Mundial da Saúde (OMS) prefere entender o conceito de saúde) há um processo que aqui chamaremos **processo saúde-doença**. As enfermidades cursam uma história natural, desde os fatores que as predispõem ou causam até o seu estabelecimento completo no organismo. Como ilustrado na figura 1, esse curso natural é determinado por uma susceptibilidade, determinada por fatores ambientais, mas também por fatores inerentes ao organismo do indivíduo, e passa por um período em que a patologia está instalada e o corpo sofre injúrias, e depois por um desfecho, sendo infinitas as possibilidades para essa última fase.

Figura 1 – Processo saúde-doença



A fim de esquematizar e melhor compreender o que acontece no decorrer do processo saúde-doença, foram desenvolvidos diversos tipos e desenhos de estudo epidemiológico, cada qual com sua finalidade particular, com peculiaridades que permitem

melhor compreensão de algum aspecto ou de alguma população e com objetivos distintos. Usar um estudo apropriadamente é um dos requisitos básicos para alcançar um bom nível de “acurácia” na hora de apresentar um estudo, ou seja, a pergunta do estudo e a hipótese que ele se propõe a esmiuçar são determinantes para o seu desenho.

De maneira geral, os estudos são **descritivos**, quando se destinam a descrever o que acontece a uma determinada população para que o processo saúde-doença se estabeleça, ou **analíticos**, quando além da descrição é estabelecida uma análise do processo naquele determinado momento e feitas associações entre a susceptibilidade e uma condição de saúde.

Os estudos de desenho descritivo são determinantes para analisar a distribuição de alguma enfermidade ou determinar o que leva àquela enfermidade naquela situação e a criar uma hipótese acerca disso, considerando variáveis e dados pré-existentes (em bancos de dados) ou novos, ou seja, podem evidenciar os fatores que influenciam a incidência e a prevalência daquela patologia.

Já os analíticos são estudos que compreendem um maior aprofundamento na questão em estudo, visto que correlações entre variáveis devem ser estabelecidas. Por conceito, os tipos de estudo se complementam. Os quatro tipos principais de estudos analíticos, como veremos a seguir, são o seccional, o ecológico, o caso-controle e o coorte. Neste capítulo, abordaremos conceitos gerais dos principais tipos de estudos epidemiológicos. Uma classificação rápida ajudará na compreensão de informações básicas sobre o desenho a ser estudado. Como pode ser visto na figura 2, os estudos podem ser classificados de algumas formas, dentre elas de acordo com a população estudada, em **indivíduo** (cada

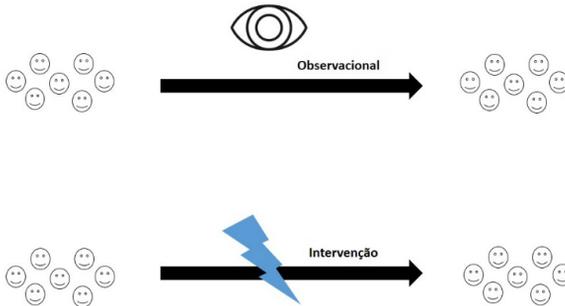
indivíduo é importante como objeto de estudo) ou **agregado** (grupos inteiros são analisados).

Tabela 1 – Classificação dos estudos epidemiológicos

CARÁCTER DE POPULAÇÃO	AGREGADO	INDIVIDUADO
Papel do pesquisador	Observacional	De intervenção
Análise temporal	Transversal	Longitudinal

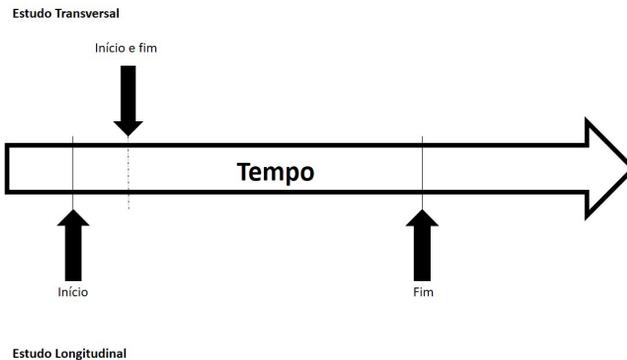
No individuado, cada voluntário passa pelo exame do estudo, seja ele um questionário, uma entrevista, ou outro. Exemplificando, é como se em uma avaliação teórica de uma disciplina da universidade alguém fizesse a prova sozinho e sem consulta (individuado), mas outra prova da mesma disciplina fosse em grupo (agregado): na primeira vai ser testado o indivíduo, mas na segunda talvez uma pessoa não saiba tão bem determinada questão, no entanto alguém do grupo saiba e acabe por conquistar a nota para todos. De acordo com o papel do pesquisador, ele pode ainda ser **observacional** (figura 2), quando o pesquisador apenas analisa o que acontece, tentando não influenciar em nada o processo, ou **de intervenção**, quando o pesquisador intervém a fim de perceber o que muda no processo após a intervenção.

Figura 2 – Estudo Observacional e Estudo de Intervenção



Ou ainda, de acordo com a análise temporal, pode-se classificar em transversal, quando apenas um “recorte” de tempo é estudado, ou seja, não há acompanhamento temporal da população estudada, ou longitudinal, para os estudos em que a população é analisada diversas vezes no decorrer de um determinado período, essa análise pode ser feita em vários momentos do passado (Retrospectivo) ou no futuro (Prospectivo). Na figura 3 vemos um esquema representativo.

Figura 3 – Estudo transversal (acima) e longitudinal (abaixo)



ESTUDOS SECCIONAIS

DESCRITIVO/INDIVIDUADO/OBSERVACIONAL/TRANSVERSAL

Conhecidos também como estudos transversais, inquéritos ou estudos de prevalência, os estudos seccionais são “cortes” transversais do processo saúde-doença em uma determinada população a partir da análise individuada do estado de saúde de um determinado número de pessoas. Prevalência é uma parcela de uma determinada população que apresenta um agravo a saúde em certo período de tempo. Como são individuados, cada pessoa terá importância epidemiológica forte na conclusão, e cada uma deve ser entrevistada ou responder a um questionário, se esse for o método adotado. Por ser observacional, os pesquisadores devem ser treinados para evitar influenciar as respostas dos “objetos de estudo”: até mesmo o tom de voz pode influenciar em uma resposta a um questionário.

O número de pessoas estudadas deve ser representativo da população estudada, como em todo estudo epidemiológico, portanto o conhecimento de bioestatística de pelo menos um dos membros da equipe de pesquisadores é imprescindível. Deve ficar claro o fato de que desse tipo de estudo podem participar tanto pessoas doentes quanto saudáveis, até por que elas são escolhidas por amostragem.

O objetivo principal desse tipo de estudo é ver como se distribuem condições de saúde ou doenças em determinada população, procurando atentar para quais fatores estão associados à condição estudada (sexo, idade e etnia, por exemplo). A partir dessa observação, é possível levantar hipóteses correlacionando fatores inerentes à condição em estudo. Esse tipo de estudo não permite

saber se a doença determinou alguma condição ou se o contrário aconteceu, até por que apenas uma vez acontece a observação. Para esclarecer em termos mais práticos, não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito: a partir de um estudo seccional não seria possível determinar se o tabagismo aumenta as chances de câncer de pulmão ou se o câncer de pulmão induz ao tabagismo (um exemplo rude, de fato).

É interessante atentar para a curiosidade de que esses estudos geralmente acabam por auxiliar bastante a gestão em saúde, contribuindo para novas medidas e políticas de educação e prevenção, até por serem de baixo custo quando comparados a outros.

ESTUDOS ECOLÓGICOS

DESCRITIVO/AGREGADO/OBSERVACIONAL/TRANSVERSAL

Esse tipo de estudo lembra o estudo transversal no seu cerne, mas é possível identificar logo de cara uma grande diferença: como seu nome sugere, ele serve para analisar populações ou grupos populacionais bem delimitados como um todo a partir de áreas também bem estabelecidas. Por exemplo, pode ser correlacionada uma doença na infância com o nível de pobreza a que estão submetidas as crianças do grupo estudado como um todo. As peculiaridades de cada indivíduo são dispensadas, isto é, os dados analisados serão os que correspondem àquela população e são expressas em medidas agregadas que resumem uma condição, como por exemplo a taxa de incidência ou taxa de mortalidade.

Parece confuso dissociar assim o indivíduo do grupo em que ele está inserido ou como isso seria possível em um estudo, mas pensemos juntos: uma criança pode estar em condição de rua

e por isso ter maior predisposição a determinada doença, mas isso não implica dizer que as crianças de determinada cidade, como um agregado, corram esses mesmos riscos, ou seja, os fatores que influenciam as condições da maioria passam a assumir papel de maior relevância.

A principal peculiaridade desse estudo acaba por trazer também seu principal problema, o chamado **viés ecológico**. Uma associação entre grupos não necessariamente implica um reflexo fidedigno do que aconteceria individualmente, como exemplificado no parágrafo anterior. Ademais, ele é fortemente apropriado para avaliar como as medidas já tomadas estão surtindo efeito na população (se os indicadores populacionais melhoram, o objetivo está sendo cumprido).

De custo também considerado baixo, esse tipo de estudo pode refletir corretamente uma associação causal ou não, pois são úteis para gerar hipóteses. e acaba por utilizar muitos dados de bancos epidemiológicos.

ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

ANALÍTICO/INDIVIDUADO/OBSERVACIONAL/LONGITUDINAL

O objetivo principal do estudo caso-controle é analisar como está se desenvolvendo o processo saúde-doença naquele grupo de pessoas que compartilha uma características em comum, chamada fator de risco.

No caso do estudo de caso-controle, são analisados dois recortes populacionais, um com a doença estudada (grupo de casos) e outro com pessoas saudáveis, denominado grupo controle.

De caráter **retrospectivo**, a pesquisa busca mensurar fatores que podem ter influenciado no desenvolvimento da doença e também possam estar ou não presentes no grupo controle, especialmente fatores de risco.

Evidentemente mais elaborado que os dois tipos de estudo apresentados anteriormente, alguns cuidados extras precisam ter atenção redobrada: a determinação dos grupos deve ser bem feita, especialmente por causa do grupo de casos; os indivíduos-controle devem ser adequadamente definidos para que suas características não destoem muito das características dos indivíduos-caso; o estudo pode ser pareado ou não (se for, três variáveis como sexo, idade e condição socioeconômica, por exemplo, devem ser equivalentes nos dois grupos).

Dentre suas vantagens, esse tipo de estudo permite resultados rápidos, análise mais acurada acerca dos fatores de risco para determinada condição patológica e até sobre etiologia e, mais importante, podem ser acompanhadas doenças raras, visto que os indivíduos já estão doentes e vão ser comparados com outros que não estão. Aí também jaz uma das maiores possibilidades de viés desse tipo de estudo: ele pode ser prejudicado por falhas de memória dos pacientes ou por erros nos prontuários, já que todos os eventos estudados já terão acontecido do momento da análise.

ESTUDOS DE COORTE

ANALÍTICO/INDIVIDUADO/OBSERVACIONAL/LONGITUDINAL

O estudo de coorte é um estudo que se inicia a partir da determinação de um grupo com um determinado fator de risco para uma doença e de outro que não apresenta tal fator. Daí em diante,

eles são acompanhados para que se possa estudar as diferenças e possíveis semelhanças no seguimento do processo saúde-doença nessa população, ou seja, é um tipo de estudo que analisa a incidência das doenças (número de casos novos de determinado patologia em um período determinado de tempo). Evidentemente, é muito importante para determinar como se dá o processo, e é muito longo, podendo chegar a décadas de análise; de tempos em tempos estes mesmos grupos são analisados para que se apure o que mudou desde a última checagem e se o fator de risco está determinando algum padrão na população.

O termo coorte vem do latim *cohorte*, o qual era utilizado para chamar legiões com padrões uniformizados no antigo Império Romano. A correlação é feita por que procura-se determinar grupos populacionais homogêneos.

Este estudo é bastante custoso e demanda um grupo especializado de pesquisadores a fim de realizar entrevistas, telefonemas e análise de questionários de tempos em tempos. Apesar de produzir associações das mais variadas e ser especialmente dinâmico (consequentemente de alto poder analítico), as perdas de voluntários podem ser um problema e doenças mais raras não são facilmente estudadas nesse desenho, já que as pessoas desenvolvem a doença ao longo de estudo e é impossível determinar se isso ao menos irá acontecer de fato.

ENSAIOS CLÍNICOS

ANALÍTICO/INDIVIDUADO/DE INTERVENÇÃO/LONGITUDINAL

Os ensaios clínicos são estudo intervencionais que analisam o indivíduo a partir de uma mudança em seu curso de vida natural

aplicada pelo pesquisador, que pode ser desde um medicamento até um hábito de vida como correr rotineiramente. Também são divididos dois ou mais grupos, sendo um controle e são analisados todos a fim de estabelecer se aquela intervenção surtiu algum efeito mensurável.

Também **prospectivos**, os ensaios clínicos enfrentam dificuldades extras com os aspectos éticos para sua realização. Podem adotar diversas peculiaridades, como serem randomizados ou não, ou ainda cegos ou não, mas constituem a principal forma de analisar os resultados de uma intervenção, ao passo em que costumam apresentar interessante validade externa (capacidade de generalização para outras realidades e populações). Podem sofrer com desistências (perdas de seguimento de voluntários) ao longo de seu curso, e são caros.

REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática é um tipo de estudo que tem p intuito de ser uma forma de responder a uma pergunta específica utilizando a literatura tida como a mais disponível no momento, que tem maior grau de evidência. Com isso, esses trabalhos geram novas perguntas e têm grau de evidência aumentado.

As revisões sistemáticas podem ser feitas com ou sem metanálise. Para que seja feita assim, no mínimo dois estudos da revisão devem ter desenhos semelhantes e desfechos que trilhem os mesmos caminhos.

METANÁLISE

A metanálise é um tipo de análise quantitativa utilizado para fortalecer a Medicina Baseada em Evidências com o objetivo

de tentar chegar a uma conclusão única a partir de vários estudos sobre determinado tema.

Diversos métodos de análise estatística são utilizados para que seja confirmada ou não a homogeneidade entre os dados e possa ser mensurado um “indicador de efeito”. Em termos práticos, uma determinada conduta geralmente passa a fazer parte das diretrizes após uma metanálise, especialmente para o caso de ensaios clínicos.

Vale salientar que nem todos os estudos acerca de uma determinada doença podem entrar em uma metanálise, pois a partir de critérios de elegibilidade são escolhidos os que são considerados ideais para cada objetivo de estudo.

ESTUDOS QUALITATIVOS

Os estudos qualitativos constituem um universo à parte na Epidemiologia, já que a partir deles as opiniões, sentimentos e emoções passaram a ser mais valorizadas como evidência científica. Inclusive, eles sofrem maior resistência por parte da categoria médica, já tão acostumada a análises estatísticas puras e dados mais numéricos.

Diversas técnicas e desenhos podem ser utilizados para chegar a um resultado apropriado, desde entrevistas a grupos focais, mas o objetivo desse primeiro capítulo não é explorar ao máximo nenhum tipo de estudo.

Um aluno de graduação, para o seu trabalho de conclusão de curso pode optar por não analisar os efeitos de um medicamento na terapêutica de uma doença no hospital universitário de sua instituição, ou ainda a prevalência de uma síndrome nas gestante da maternidade-escola, mas querer analisar como uma metodologia

ativa de ensino, como a OSCE (do inglês, Exame Estruturado de Habilidades Clínicas), é percebida pelos seus colegas de curso, e se eles sentem que ela constitui a melhor maneira de absorver aquele aprendizado. É a percepção virando evidência para a melhoria na qualidade da Educação Médica, área em que esse tipo de estudo é muito utilizado, aliás.

CONCLUSÃO

Esse capítulo introdutório tem como objetivo apresentar ideias gerais sobre os mais relevantes tipos de estudos epidemiológicos utilizados para a Medicina Baseada em Evidências. Não se preocupe caso algo tenha ficado ainda “obscuro”, os capítulos a seguir se propõem a analisar mais detalhadamente as nuances de cada um, para a compreensão mais acurada dessa área tão importante da Epidemiologia e da Medicina.

REFERÊNCIAS

- CORREIA, R. R. **Conceitos Básicos em Epidemiologia e Bioestatística**. 1. ed. Fortaleza: sem editora, 2008. 30 p. Disponível em: <<http://www.epidemiio.ufc.br/files/ConceitosBasicosemEpidemiologiaeBioestatistica.pdf>>. Acesso em: 30 de Jun. 2017.
- DIB, R, E. et al. **Guia Prático de Medicina Baseada em Evidências**. 1. ed. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2014. 118 p.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS – CONCEITOS GERAIS

MATHIAS, L, A. **Epidemiologia**. 1ª edição. Jaboticabal: sem editora, 2014. 127. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/medicinaveterinaria/LUISANTONIOMATHIAS/apostila-epidemiologia.pdf>> Acesso em: 30 de jun. 2017.

MEDRONHO RA, CARVALHO DM, BLOCH KV, LUIZ RR, WERNECK GL, organizadores. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu; 2009.

CAPÍTULO 2

ESTUDOS ECOLÓGICOS

Dyego Leandro Bezerra de Souza
Géssika Lanzillo de Almeida Nunes
Henrique de Paula Bedaque
Yasmin de Medeiros Carvalho

O QUE SÃO?

Diferentemente do que o nome pode sugerir, estudos ecológicos não dizem respeito a análises sobre impactos ou danos ambientais, e sim a agregados de indivíduos de determinada área geográfica, a exemplo de grupos de pessoas com determinada característica em comum (renda, etnia, etc.) ou que viveram no mesmo tempo (dias, semanas, meses ou anos).

Assim, são estudos que procuram definir como o contexto social e ambiental interfere na saúde de grupos populacionais para gerar hipóteses etiológicas sobre determinada doença. Como frequentemente utilizam combinações de bases de dados referentes

a populações, por conseguinte, costumam ser mais baratos e mais rápidos que estudos a nível individual de análise.

PARA QUE SERVEM?

Os estudos ecológicos são úteis quando se quer estudar grandes populações e comparar dados sobre diferentes áreas (por exemplo, hábitos de vida, incidência de doenças e taxa de mortalidade entre diferentes países) de modo a estudar e entender os aspectos daquelas localidades que produzem as divergências entre elas.

Além disso, estudos individuados são utilizados quando há necessidade de analisar muitas pessoas e comparar muitas áreas, em razão da dificuldade de coleta de dados e do alto custo. Assim, os estudos ecológicos são uma alternativa viável por utilizarem dados secundários e, principalmente, por comparar diferentes bases de dados a partir de sistemas de informação, de modo a facilitar o estudo de determinantes do processo saúde-doença.

COMO SE ESTRUTURA?

Para entender os elementos de um Estudo Ecológico é necessário saber que a sua arquitetura se baseia em (1) os tipos de variáveis utilizadas, (2) os níveis de análise e (3) os níveis de inferência:

- 1) Tipos de variáveis:** diferente de estudos individuais que obtém dados de indivíduos (idade, gênero, escolaridade, etc.), esses expressam propriedades de grupos ou áreas (densidade demográfica, poluição, taxa de mortalidade, etc.). Dessa maneira, as variáveis podem ser classificadas em três tipos:

Medidas agregadas: são construídas a partir de observações de indivíduos dentro de cada grupo, mas calculadas como médias ou proporções, de modo a caracterizar aquele grupo, e não o indivíduo. Exemplo: a quantidade de pessoas que foram a óbito por dengue é um número que depende do nível individual, mas ele não tem significado se não for feita a proporção com todas as pessoas que adoeceram por dengue. Logo, o dado relevante para o estudo ecológico será a taxa de mortalidade por dengue na região estudada.

Medidas ambientais: características físicas do local onde os membros do grupo vivem que, assim como as medidas agregadas, também têm análogos em nível individual. Exemplo: horas de exposição à luz solar - as pessoas se expõem de maneiras diferentes ao sol, assim, esses dados variam entre os membros do grupo. Contudo, podem ser criados grupos comparativos, com diferentes contextos, passando a ser a variável de interesse para um estudo ecológico.

Medidas globais: características que representam todos os membros do grupo, para as quais não existem observações em nível individual. Por exemplo: para obter a densidade demográfica de certa região não é necessária nenhuma característica individual daqueles que vivem na localidade, pois é uma taxa que depende de toda a população e do tamanho da área. Ainda, para a análise do modelo do sistema de saúde, por exemplo, também não é necessário saber nenhum dado pessoal dos moradores da área. Desse modo, densidade demográfica e

modelo do sistema de saúde são medidas globais, em razão de não dependerem de dados individuais.

2) Níveis de análise: para melhorar o entendimento, é preciso relembrar como é a análise de um estudo de base individual, para qual é dado um valor a cada uma das variáveis, de modo a formar uma tabela ao final da coleta. Então, nesse caso é possível conhecer: dentre os que adoeceram, os que foram ou não expostos ao fator de risco, assim como dentre os que não adoeceram aqueles que foram ou não expostos, como ilustra a tabela 1:

Tabela 1 – Tabela de contingência

FATOR EM ESTUDO (X)	DOENÇA (Y)		TOTAL
	CASO	NÃO-CASO	
Exposto	a	b	E_1
Não-exposto	c	d	E_2
Total	M_1	M_0	n

Já nos estudos ecológicos, não se conhece a informação sobre a exposição e o efeito dentro de cada unidade de análise, isto é, a variável independente passa a ser a *proporção* de indivíduos expostos dentro de cada grupo ($a+b/N$) e a variável dependente é o *risco* de doença na população estudada ($a+c/N$). Ou seja, as variáveis são proporções ou taxas, não números, e não é possível caracterizar isoladamente para cada indivíduo as condições de caso/não caso e exposto/não exposto, como ilustra a tabela 2:

Tabela 2 – Tabela de contingência

FATOR EM ESTUDO (X)	DOENÇA (Y)		TOTAL
	CASO	NÃO-CASO	
Exposto	?	?	E_1
Não-exposto	?	?	E_2
Total	M_1	M_0	n

1. Níveis de inferência: os estudos ecológicos produzem inferências sobre efeitos de exposições ou intervenções nos riscos individuais de adoecer ou morrer. Assim, se o nível de inferência não corresponde ao nível de análise, o estudo é vulnerável a viés, devido à impossibilidade de gerar inferências individuais a partir do nível agregado. A esse problema dá-se o nome de falácia ecológica, resultado de uma inferência causal errada a nível individual baseada numa conclusão de nível agregado, já que não se conhece a informação individual sobre a distribuição conjunta da exposição e doença.

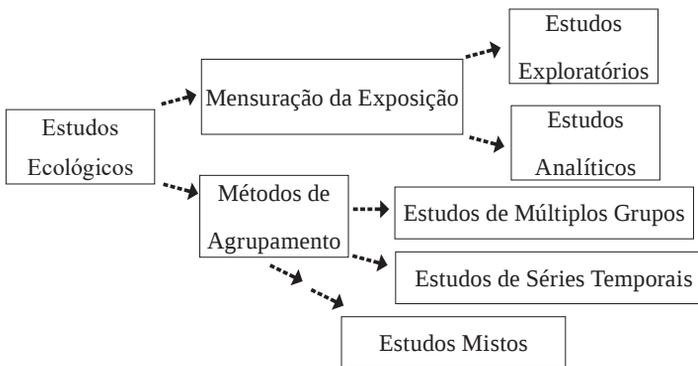
Para facilitar: digamos que um suposto estudo analisou a associação entre renda média e número de recém nascidos (RNs) com microcefalia pós exposição intrauterina ao zika vírus entre cidades. Nas análises chegou-se à proporção de que quanto maior a renda local, maior o número de RNs com microcefalia. Desse modo, poderia se admitir que quanto maior a renda da mãe (indivíduo), maior o risco do seu bebê nascer com microcefalia. Contudo, em análise de dados individual, o maior número de bebês com microcefalia estava associado às grávidas de menor renda, mesmo em cidades com renda maior, porque estão mais expostas ao vírus. Ou seja, não se pode fazer uma inferência causal

individual a partir de um grupo, pois não se sabe como os dados estão distribuídos dentro desse grupo.

QUAIS SÃO OS TIPOS DE DESENHOS DE ESTUDO?

Os estudos ecológicos podem ser classificados de duas maneiras diferentes: em relação a (1) mensuração de exposição ou (2) métodos de agrupamento. A partir de então, há subdivisões: no referente à exposição os estudos podem ser exploratórios ou analíticos, enquanto no referente ao agrupamento podem ser desenhos de múltiplos grupos, desenhos de séries temporais ou desenhos mistos. O esquema 1 ilustra melhor essa divisão:

Esquema 1 – Apresentação esquemática



Mas o que quer dizer cada uma dessas classificações? Quer dizer que os estudos ecológicos podem ter diferentes objetivos, como comparar diferentes lugares num mesmo período de tempo ou comparar um mesmo lugar em tempos diferentes, por exemplo. Aqui, organizaremos as classificações a partir dos métodos de agrupamento e, dentro de cada um, diremos como funciona a mensuração da exposição, ou seja, quando é exploratório ou quando é analítico. Veja:

1. Desenho de Múltiplos Grupos:

a. Estudo Exploratório: são comparadas *diferentes áreas num mesmo período de tempo*, no intuito de estabelecer padrões que possam indicar etiologias de doenças ou agravos de saúde. Por exemplo, é possível analisar se determinada doença tem etiologia de origem ambiental (depende da área) ou genética (depende da população), fazendo a comparação entre diferentes áreas (duas ou mais).

A análise pode ser feita por meio de mapeamento (facilita a visualização de padrões) ou por simples comparação entre medidas. O mapeamento pode trazer dois problemas: áreas muito pequenas têm grande variabilidade na taxa de uma doença e, desse modo, traz valores extremos (muito altos ou muito baixos) de mortalidade e morbidade; além disso, ocorre um fenômeno chamado “autocorrelação espacial”, isto é, áreas vizinhas tendem a ter taxas aproximadas, enquanto áreas distantes não, pois os fatores de risco tendem a se concentrar no espaço.

b. Estudo Analítico: esse é o tipo de estudo ecológico mais comum e analisa a *associação entre o nível de exposição a determinado fator de risco e o estabelecimento de doença entre grupos distintos*. Por exemplo, seria possível realizar uma associação entre o nível de exposição solar e a taxa de incidência de câncer de pele em diferentes cidades brasileiras para observar qual seria essa relação.

2. Desenho de séries temporais:

a. Estudo Exploratório: em uma população com *uma área geográfica definida*, observa e analisa a *evolução de uma doença ou agravo de saúde ao longo do tempo*. Assim, através desse tipo de estudo, pode-se tentar prever o futuro de determinada doença ou avaliar a eficácia de uma intervenção. Por exemplo, suponha um estudo que analisa a incidência dos casos de infecção por HIV no Rio Grande do Norte ao longo de 10 anos e, sabe-se que no quinto ano do estudo houve uma intensificação na campanha para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

Assim, observando os números de novos casos da doença ao longo dos anos, é possível saber se aquela intervenção foi eficaz e, ainda, os seus efeitos ao longo dos anos. Então, a partir do comportamento da doença na população ao longo dos anos, tem-se uma perspectiva de como serão os próximos anos.

b. Estudos Analíticos: analisa, em *um grupo específico*, a associação entre as *mudanças ao longo do tempo no nível de uma exposição e a taxa de determinada doença ou agravo*. Por exemplo, um suposto estudo analisaria, ao longo dos anos, na população da cidade de Natal, as mudanças no comportamento da população quanto ao uso de protetor solar e associaria à taxa de câncer de pele ao longo de um determinado tempo.

Há dois problemas nesse tipo de estudo: o primeiro é quando mudam critérios diagnósticos de uma doença ao longo dos anos, o que pode alterar os dados do estudo no período; e o segundo é quando o estudo analisa uma doença

com um grande período de latência entre a exposição ao fator de risco e a detecção da doença, pois pode dificultar a associação entre ambos.

Agora é fácil perceber que os estudos de múltiplos grupos envolvem mais de um grupo no mesmo período de tempo, enquanto os estudos de séries temporais envolvem um grupo apenas, mas em um longo período de tempo. Ainda, os estudos exploratórios analisam números absolutos de doença, enquanto os estudos analíticos estabelecem sempre uma associação entre certa exposição e uma doença. Agora podemos entender melhor o desenho misto, que mescla os dois anteriores:

3. Desenho misto: esse tipo de desenho faz a observação de mais de um grupo e ainda analisa a evolução ao longo do tempo, ou seja, tem características tanto do estudo de múltiplos grupos quanto do estudo de séries temporais. Logo:

a. Estudo exploratório: compara, *entre diferentes grupos, a evolução temporal da taxa de determinada doença.* Por exemplo, com esse estudo é possível analisar comparativamente o comportamento da incidência do HIV em Natal e Mossoró ao longo dos anos, estabelecendo comparações que permitam entender a evolução da doença nas duas cidades, de modo a analisar intervenções ou prever o comportamento futuro dessa doença.

b. Estudo analítico: faz uma análise, *entre diferentes grupos, da associação entre as mudanças no nível de exposição e as taxas de uma doença, ao longo do tempo.* Por exemplo, um suposto estudo compara entre Natal e Mossoró as mudanças no uso de protetor solar e a taxa do câncer de pele, ao longo dos anos.

CONCLUSÃO

Dessa maneira, os Estudos Ecológicos são importantes para analisar dados referentes a coletividades, bem como comparar diferentes grupos populacionais, diferentemente dos estudos a nível individual. Porém, ao escolher esse tipo de estudo é essencial ficar atento à falácia ecológica, já que associações observadas entre agregados não necessariamente podem ser extrapoladas a nível individual.

REFERÊNCIAS

MEDRONHO R. A, CARVALHO D. M, BLOCH K. V, LUIZ R. R, WERNECK G. L, organizadores. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu; 2009. 685 p.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 281 p.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003

CAPÍTULO 3

SÉRIES TEMPORAIS

Dyego Leandro Bezerra de Souza

Henrique de Paula Bedaque

Thomas Diniz Papa

As séries temporais são estudos observacionais e longitudinais que tentam avaliar a tendência de algum evento conforme o passar do tempo, em dias, meses, anos ou qualquer outra medida de tempo. Com ele, podemos ver facilmente se um evento está aumentando, diminuindo ou permanecendo estável quanto à sua frequência, em uma dada população. Além disso, conseguimos avaliar outras características, como periodicidade, momentos de picos/vales, velocidade de variação, entre outras.

Uma informação importante é que os dados utilizados para fazer esse tipo de estudo geralmente são secundários, isto é, não são coletados individualmente pelo pesquisador. A equipe do estudo consegue as informações relevantes em bases de dados e,

portanto, não sabe informações mais profundas sobre eles, como a maneira de obtenção, detalhes da população, vieses, etc.

Como exemplo de base de dados, podemos citar, com muito orgulho, o DATASUS, uma base de dados do sistema único de saúde brasileiro. Nela, há informações de TODOS os municípios brasileiros em diversas áreas de saúde: mortalidade, morbidade, natalidade, aspectos socioeconômicos e muitos outros. Infelizmente, também há muita subnotificação (um dos problemas dos dados secundários), mas, ainda assim, é uma ótima ferramenta para estudar as realidades, avaliar intervenções, programas e fazer pesquisas. Além disso, qualquer pessoa do mundo pode ter acesso as suas informações, basta que acesse seu endereço eletrônico.

Feita essa breve explicação, perceba algo interessante: as séries temporais são observacionais, longitudinais, usam dados secundários, não têm informações sobre os indivíduos, mas, sim, sobre os grupos (agregado). Que outro estudo tem características parecidas? Você lembra? O estudo ecológico! Isso mesmo! As séries temporais podem ser comparadas a estudos ecológicos longitudinais, em que os agregados não são geográficos, mas temporais. São blocos de dias, meses, anos.

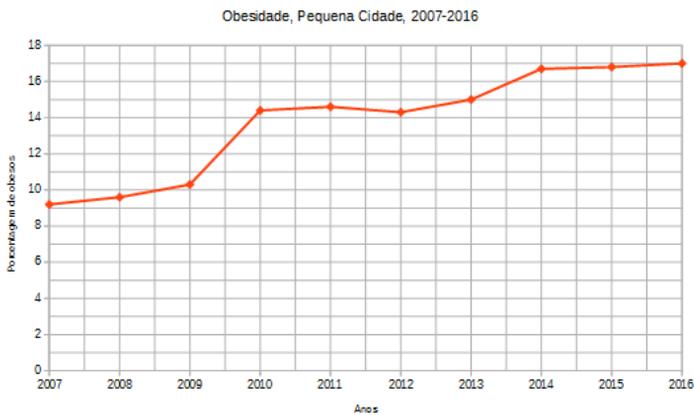
DESENHO DO ESTUDO

Quanto ao desenho da série temporal, ela pode ser **exploratória** ou **analítica**. No primeiro caso, o autor busca, como o nome sugere, explorar algum campo desconhecido, a fim de encontrar informações gerais sobre, por exemplo, determinada doença, como número de casos por ano, evolução histórica, presença de periodicidade, entre outras. No segundo caso, o autor tenta encontrar correlação (daremos mais explicações em *Metodologias de análise*) de duas séries já conhecidas. Por exemplo, uma série

temporal analítica poderia correlacionar a taxa de gestantes que realizam pré-natal com a taxa de mortalidade infantil, num mesmo espaço geográfico. Assim, podemos entender se quando uma maior taxa de mulheres grávidas realizam o pré-natal, reduz-se a mortalidade infantil, ou não.

TIPOS DE VARIAÇÃO

Figura 1 – Gráfico ilustrativo de obesidade pelo tempo



De acordo com a grandeza de tempo e a variável utilizada, podemos ter diferentes tendências. Vejamos alguns exemplos.

- a) Variação estacional (sazonal) → É um tipo de variação no qual as flutuações periódicas na ocorrência da enfermidade estão relacionadas com uma estação ou uma época do ano em particular. Como exemplo, podemos citar a incidência da dengue, a qual é maior em meses de chuva e menor em meses de seca. Essa informação é importante para evitar que se pense que um aumento de incidência de alguma doença signifique necessariamente uma epidemia ou surto.

Na verdade, pode ser simplesmente o esperado, de acordo com a variação estacional daquela doença.

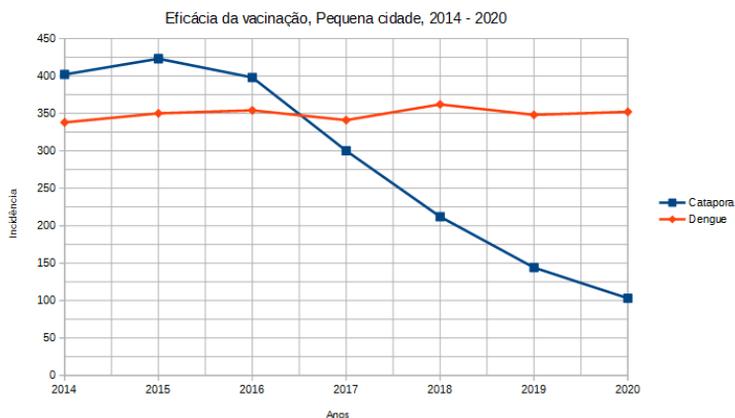
- b) Variação cíclica → É uma tendência que se repete num período certo, mas que ultrapassa um ano. Geralmente acontece com doenças que induzem imunidade prolongada, como era com a varíola. Primeiramente, tem-se um surto que mata algumas pessoas e induz imunidade duradoura nas que permanecem vivas. Com isso, só haverá outro surto quando houverem pessoas não imunizadas suscetíveis ao agente. Portanto, isso levará alguns anos. Algo semelhante ocorre com a raiva em raposas na Grã-Bretanha. Nesse caso, a doença, com elevada letalidade, provoca o óbito dos indivíduos infectados, reduzindo a densidade de hospedeiros suscetíveis e conseqüentemente acarretando redução na ocorrência da enfermidade. Com a renovação da população em aproximadamente 4 anos e o surgimento de uma nova geração, volta a aumentar a densidade de hospedeiros suscetíveis, propiciando, novamente, condições para o aumento na ocorrência da enfermidade.
- c) Variação secular → As tendências de longo prazo, como também são chamadas, são quase, por si só, indicadores de saúde de uma população. Portanto, podem ser muito úteis para gestão de saúde em uma localidade. Vejamos um exemplo. Suponha que você seja o Secretário de saúde de uma pequena cidade e estudou a prevalência de obesidade numa série temporal de 10 anos no seu município. O gráfico resultante foi o mostrado abaixo:

Rapidamente, você percebe que a obesidade tem aumentado muito entre a sua população. Assim, com essa informação em mãos, você pode agora planejar medidas que diminuam esse ritmo e até

mesmo o façam regredir. De fato, é uma excelente ferramenta de gestão pública.

Num contexto de Medicina Baseada em Evidências, as séries temporais não tem muita credibilidade do ponto de vista individual, semelhantemente aos estudos ecológicos, pois dados em grupo não podem ser generalizados para o indivíduo. Se fizéssemos isso, estaríamos cometendo a **falácia ecológica**. No entanto, ela tem o poder, sim, de avaliar se medidas de saúde pública são eficazes ou não. Vejamos outro exemplo. Na mesma cidade anterior, você detecta altos níveis de catapora e dengue. Então, como gestor de saúde, mobiliza a cidade numa campanha de vacinação contra catapora e decide apostar numa nova vacina contra dengue. Suponha que a campanha começou em 2017, e analise o gráfico abaixo.

Figura 2 – Gráfico ilustrativo da incidência de Catapora e Dengue pelo tempo em anos



Ao fim de quatro anos de vacinação, você se depara com esse gráfico, o qual denota boa eficácia quanto à catapora, porém, inutilidade da nova vacina contra a dengue. Estes dados, sem

dúvida, são muito úteis não apenas para você, mas para outros gestores que passam por situações semelhantes. Entretanto, quanto à individualidade do paciente, de nada serve.

METODOLOGIA DE ANÁLISE

Ao observar uma série temporal, nosso objetivo é sempre tentar encontrar alguma tendência, periodicidade ou mudança e, a partir disso, formular hipóteses que tentem explicar os achados. Porém, como sempre em epidemiologia, lutamos contra o velho inimigo chamado **viés**, e aqui não é diferente. Ao analisar uma série, precisamos lembrar que algo que chame a nossa atenção pode ser nada mais do que obra do acaso. E, se não soubermos identificar isso, podemos confundir todo o estudo e produzir resultados falsos. Por essa razão, veremos agora metodologias de análise que podem nos ajudar a interpretar melhor os dados de uma série temporal.

- a) Desenho à mão livre → Este método nada mais é do que simplesmente observar o caminho dos pontos num gráfico e perceber os eventos que já descrevemos. É o método mais simples, porém mais falho. É possível ser usado em análises “óbvias”, em que os números são gritantes. Porém, não é recomendado para analisar tendências mais sutis.
- b) Cálculo das médias móveis → Pensando em diminuir os efeitos do acaso, podemos usar esse método. Ele consiste em analisar não os dados de cada unidade de tempo, mas médias aritméticas de algumas unidades juntas. Por exemplo, no gráfico acima, faríamos a média por biênio e analisaríamos o gráfico todo a cada 2 anos, em vez de a cada ano. Como já dito, isso diminui as variações devido ao acaso, mas, nos impede de saber o primeiro e último dado da série e há de

se considerar também que a média é afetada por valores extremos, que podem se originar a partir do acaso.

- c) Análise de regressão → Sem dúvida alguma, este é o método mais acurado para analisar as relações entre o tempo e a enfermidade. A análise de regressão é um método estatístico para a investigação de relações entre duas ou mais variáveis. Por meio da análise de regressão, obtém-se a linha de regressão e o coeficiente de regressão. O coeficiente de regressão determina a inclinação da linha. Esse coeficiente pode ser positivo, negativo ou zero. Quando ele é igual a zero, não há relação entre as duas variáveis, ou seja, entre a ocorrência da enfermidade e o transcorrer do tempo. Quando ele é positivo, há relação direta entre as duas variáveis, ou seja, conforme passou o tempo, aumentou a ocorrência da enfermidade. Já um coeficiente de regressão negativo indica que há relação inversa entre as duas variáveis, isto é, conforme o tempo passou, a ocorrência da doença diminuiu. Com essa ferramenta, conseguimos acessar o cerne da fidelidade estatística, onde há pouco espaço para subjetividades ou erros de acaso: o universo dos números.

CONCLUSÃO

Vantagens

- a) São estudos relativamente fáceis, rápidos e baratos de fazer, pois os dados coletados são secundários. Portanto, não se gasta tempo e dinheiro treinando pessoas, indo a campo, calibrando os instrumentos, entre outras etapas.
- b) Conseguem avaliar bem o efeito de alguma exposição em **grandes áreas geográficas**, por serem agregados. Por

essa razão, são, como já discutimos, grandes aliados dos gestores públicos.

Limitações

- a) Dificuldade de confiar nas informações disponíveis, pois não há garantia de que os dados foram coletados de maneira fiel.
- b) Incapacidade de tomar conclusões a respeito do indivíduo; permite apenas conclusões em agregados populacionais (lembrar da falácia ecológica).
- c) Dados de séries históricas analíticas representam níveis de exposição média da população, ou seja, não é possível saber o quanto a população em questão, de fato, se expôs ao evento que queremos avaliar. Portanto, os valores não são reais, são apenas médias. Isso, por si só, diminui a validade interna do estudo.

REFERÊNCIAS

- MATHIAS, L. A. **Epidemiologia**. 1ª edição. Jaboticabal: sem editora, 2014. 127. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/medicinaveterinaria/LUISANTONIOMATHIAS/apostila-epidemiologia.pdf>> Acesso em: 20 de julho. 2017.
- MEDRONHO, R. A. Estudos Ecológicos. In: MEDRONHO, R. A. (Org.). **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 265 – 274.

CAPÍTULO 4

ESTUDOS SECCIONAIS

Dyego Leandro Bezerra de Souza

Henrique de Paula Bedaque

Luiz Cândido da Silva Júnior

O QUE SÃO?

Estudos seccionais (também identificados como estudos transversais ou de prevalência) podem ser definidos como levantamentos epidemiológicos realizados em uma amostra populacional representativa em um período temporal definido, que pode ser um único momento ou um curto intervalo de tempo, de maneira que as informações obtidas acerca de um problema clínico específico representam o estado clínico da população no instante em que a pesquisa aconteceu e, portanto, não há período de seguimento dessa amostra.

Nos estudos seccionais, a amostra da população sorteada para a pesquisa é submetida a uma investigação sobre as distribuições

das variáveis que se quer analisar dentro da população, sendo designadas variáveis preditora e de desfecho de acordo com a razoabilidade biológica e com base em informações de outros estudos. Por exemplo, numa relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento do câncer de pulmão, é mais razoável considerar o hábito de fumar como sendo a variável preditora (variável independente) e o desenvolvimento do câncer pulmonar como desfecho (variável dependente).

Dessa forma, o desenho da pesquisa seccional é muito útil para descrever variáveis e seus padrões de distribuição em uma dada região num determinado período. Logo, através desse tipo de estudo se pode obter, por exemplo, informações sobre os hábitos e a saúde da população estudada.

Os estudos seccionais também podem realizar associações. Entretanto, a relação de causa-efeito é apenas hipotética e não gera uma informação tão robusta quando se compara tal trabalho com outros que são delineados especificamente para fazer esse tipo de associação. Para isso, ensaios clínicos e estudos de coorte representam uma melhor escolha. Todavia, as hipóteses acerca de uma provável relação de variáveis geradas a partir de inquéritos não devem ser menosprezada, pois elas podem ser o ponto de partida para a realização de trabalhos mais específicos que possam testá-las.

METODOLOGIA

A realização de um estudo de característica seccional pressupõe basicamente a coleta de informações em um único momento (ou em um curto espaço temporal, mas sem período de seguimento naquela amostra) acerca de um problema clínico específico. Para isso, é comum a realização de entrevistas ou inquéritos através da aplicação de questionários em uma amostra populacional e o

uso de um banco de dados como, por exemplo, o DATASUS ou ainda os prontuários médicos de um hospital.

Quando comparados com outros desenhos de estudos, ainda que possua limitações e esteja destacadamente sujeito ao viés de medição, pois dependem rigorosamente da qualidade do relato e, portanto, da memória do entrevistado e da valorização subjetiva que este atribui à informação, os inquéritos oferecem uma linha de trabalho extremamente útil para ações de vigilância e criação ou adequação de políticas em saúde, por exemplo. Ademais, essa vantagem se deve muito em virtude da simplicidade do delineamento, do menor custo para a execução do trabalho e da agilidade na coleta e divulgação dos dados.

Todavia, é importante ressaltar que a elaboração do projeto, a escolha do melhor questionário para a pesquisa, o cálculo do tamanho da amostra para que ela seja considerada representativa da população em estudo, o treinamento dos pesquisadores que levantarão as informações, o período em que ocorrerá a coletas de dados e os custos envolvidos são fatores que devem ser cuidadosamente planejados e avaliados pelos responsáveis envolvidos no trabalho sob pena de produzir um resultado com inúmeros vieses que poderão até mesmo invalidá-lo.

PRINCIPAIS APLICAÇÕES

Estudos seccionais são excelentes para estimar a prevalência de uma determinada situação clínica inserida em uma população. Isso porque tal desenho de estudo produz informações epidemiológicas locais no momento da execução da pesquisa, ou seja, o trabalho só consegue coletar dados sobre quem já desenvolveu o problema e não avalia quem o desenvolverá ou não. Em outras

palavras, é como se fosse retirada uma fotografia da situação epidemiológica daquela região.

Vejamos um exemplo de como pode ser realizado um estudo através do delineamento seccional:

Publicado em 2015, Iser e colaboradores estimaram a prevalência de diabetes autorreferido (a despeito do possível viés de medida gerado com esse tipo de medida e que é algo discutido pelo próprio artigo original) no Brasil e descreveram suas principais características sociodemográficas. Para isso, foi conduzido um estudo descritivo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde - inquérito domiciliar realizado no Brasil em 2013, pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde (MS) e a Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz). No referido inquérito, utilizou-se amostragem por conglomerado e as entrevistas foram feitas entre agosto de 2013 e fevereiro de 2014. A partir disso, foi estimado o número absoluto de pessoas com diabetes na população brasileira mediante a expansão dos dados amostrais na mesma faixa etária e área geográfica.

Os resultados revelaram que a prevalência da doença reportada na população brasileira foi de 6,2%, maior nas mulheres (7,0%) do que nos homens (5,4%), e entre os moradores da área urbana (6,5%) do que da área rural (4,6%); estimou-se um total de aproximadamente 9 milhões de pessoas com diabetes no país, cerca de 3,5 milhões delas com 65 anos ou mais de idade.

A partir dessas informações, conclui-se que o diabetes é uma doença muito prevalente em nosso meio, sobretudo entre mulheres, idosos e na área urbana. Tais resultados podem ajudar na elaboração de um plano de ação contra a doença, no qual poderá ser proposto medidas de prevenção e controle mais específicas e que abranja a população como um todo.

IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS SECCIONAIS

Mesmo que os estudos seccionais não estejam no topo da hierarquia de evidências clínicas e, portanto, não figurem entre as primeiras escolhas para a prática da medicina baseada em evidências, como eles podem contribuir para a prática clínica do dia a dia do médico?

Conhecendo os resultados do trabalho citado anteriormente, por exemplo, o médico que estiver diante de uma mulher ou um idoso, principalmente se residirem em área urbana, poderá, de acordo com os critérios clínicos, suspeitar de um provável caso de diabetes, optar pela melhor conduta para fazer o diagnóstico e, se confirmada a hipótese, propor o melhor tratamento para seu paciente.

Ademais, como já adiantado em seções anteriores, os dados obtidos pela pesquisa com delineamento transversal são extremamente valiosos para o planejamento de políticas destinadas a saúde pública, em que recursos financeiros e humanos poderão ser alocados de forma precisa no combate a situações clínicas específicas, reduzindo, portanto, o tempo para se atingir desfechos favoráveis e gastos desnecessários.

CONCLUSÃO

Embora os estudos seccionais pareçam, inicialmente, pouco úteis à MBE, eles representam uma excelente fonte de informação para o médico em sua prática clínica na medida em que ele (o médico), de posse da atual situação epidemiológica do local em que desenvolve sua atividade, pode estimar a probabilidade de o paciente que o procura ter uma determinada doença e decidir quais as melhores condutas a serem aplicadas.

REFERÊNCIAS

GREENHALGH, T. **Como ler artigos científicos**: fundamentos da medicina baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 255 p. ISBN: 9788536313450.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**: uma abordagem epidemiológica. 3. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2008. 384 p. (Biblioteca Artmed. Epidemiologia/ Saúde Pública) ISBN: 9788536313610.

ISER, B. P. M. et al.. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 305-314, jun. 2015. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200013&lng=pt&nrm=iso>.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M.. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, dez. 2003. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742003000400003&lng=pt&nrm=iso>.

PAOLUCCI EL DIB, R.. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, 2007. ISSN 1677-5449. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245016532001>>.

SILVA, E. J. C. da; LLERENA JR., J. C.; CARDOSO, M. H. C. de A.. Estudo seccional descritivo de crianças com deficiência auditiva atendidas no Instituto Nacional de Educação de Surdos, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 627-636, Mar. 2007. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000300021&lng=en&nrm=iso>.

CAPÍTULO 5

ESTUDOS QUALITATIVOS EM SAÚDE

**Adrian Lucca Guimarães Caldeira
Dyego Leandro Bezerra de Souza
Henrique de Paula Bedaque**

O QUE SÃO?

Os estudos qualitativos em saúde já se colocam em posição consolidada nas pesquisas na área da saúde, principalmente, na saúde coletiva. E isso ocorreu pela percepção dos pesquisadores de que com esse tipo de abordagem seria possível explorar melhor os sujeitos de pesquisa e identificar de forma mais clara as intervenções que devem ser feitas.

Entretanto, mesmo já sendo uma metodologia fácil de encontrar em revistas da área da saúde, ainda encontramos certa resistência em sua utilização, principalmente, pela área médica que, acostumada com as análises estatísticas do estudo quantitativo, encontra as barreiras do esforço compreensivo e de

intersubjetividade dos profissionais, além de destacarem a menor reprodutibilidade e poder de generalização desse estudo.

Mesmo com essa resistência encontrada, vemos um crescimento na produção de estudos qualitativos, por todas as áreas profissionais da saúde, e isso ocorre sem o objetivo de competição com o quantitativo, mas com o poder de complementar o desenvolvimento da ciência, pois o uso de metodologias diferentes leva a novas possibilidades de compreensão do objeto de estudo.

QUALITATIVO VS QUANTITATIVO

Esses dois grandes grupos de metodologias de estudo, não são mutuamente exclusivos, de modo a ser relativamente comum o uso de estudos quali-quantitativos. Entretanto, é importante perceber que cada um tem um nicho de atuação em que é capaz de fornecer os melhores resultados, possibilitando a melhor conclusão e divulgação do conhecimento, o que deve ser o maior objetivo de qualquer pesquisa.

Vejamos como é fácil separar de maneira simplificada esses dois nichos:

Uma indústria farmacêutica desenvolveu um remédio para tratar a dor de cabeça e precisa comparar o seu efeito com um concorrente e com o placebo para saber se o seu fármaco é tão eficaz ou mais que o concorrente e o placebo. Para este caso devemos fazer um estudo quantitativo onde a intervenção é o uso do fármaco que pode ter dois resultados: melhorou a cefaleia ou não. Perceba que a análise é objetiva, pois é necessário saber se houve ou não melhora da dor de cabeça e é para esses tipos de estudos com possibilidades de resposta bem objetivas que os desenhos quantitativos se moldam melhor.

Um pesquisador quer saber quais foram as competências, habilidades e aprendizados adquiridas por voluntários de um projeto social que realiza intervenções lúdicas em hospitais públicos. Para esse segundo, estudo temos que as possibilidades de resposta dos sujeitos de pesquisa não têm como se limitar a características bem objetivas, ou ao sim ou não, pois a quantidade de possíveis competências, habilidades e aprendizados são tão diferentes que um estudo quantitativo teria muita dificuldade de validar esses dados, mas o qualitativo se moldaria muito bem analisando os discursos dos voluntários e chegando à conclusão desejada.

De modo simplificado, perceba que o estudo quantitativo estuda fenômenos mais objetivos (resposta terapêutica), enquanto o qualitativo estuda fenômenos mais subjetivos (percepção sobre a resposta terapêutica) e com leque maior de possibilidades.

Desse modo, é importante destacar que cada uma dessas metodologias tem características que abarcam melhor cada tipo de objetivo da pesquisa. A escolha de qual metodologia usar só ocorre após uma clara definição do objeto de estudo e do objetivo desse estudo

Por fim, a ciência, que não para de crescer, vem demandando a cada dia metodologias mais completas e bem estruturadas para

chegar aos seus objetivos de modo que é cada vez mais comum o uso de pesquisas que mesclam o qualitativo e o quantitativo.

O ESTUDO QUALITATIVO

O estudo qualitativo se insere na possibilidade de estudar as expressões humanas presentes nas relações, nos sujeitos e nas representações. Isto é, sua metodologia tem facilidade em explorar as consequências da intervenção, pois sua coleta de dados é, normalmente, aberta a receber todas as informações que lhe forem dadas e não apenas enunciados pré-definidos. O qualitativo não limita as informações no objeto do estudo na fase da coleta, mas sim na fase da análise dos dados o que se torna um diferencial em sua metodologia em seus resultados.

Na área da saúde, se destaca o estudo de casos que utilizam estratégias qualitativas para mapear, analisar o contexto e as percepções de uma determinada situação, intervenção ou fenômeno o qual se deseja estudar. O desenho do estudo possibilita a evidência de relações causais entre intervenções e situações da vida real. Em suma, o estudo qualitativo coleta as percepções do objeto do estudo de forma ampla e analisa todos esses dados para chegar a seus resultados e conclusões.

Para a coleta dos dados são principalmente utilizados os questionários abertos e a entrevista, que pode ser individual ou em grupos focais (o que possibilita uma análise crítica coletiva sobre a intervenção), e o número de questionários/entrevistas não obrigatoriamente utiliza o conhecido “n” que necessita de análise estatística, pois uma das técnicas bem consolidadas se baseia na amostra por saturação de dados.

Após a coleta dos dados é o momento de escolher como se dará a sua análise. Iremos destacar dois tipos: A análise do

conteúdo, onde a atenção é voltada para o conteúdo expresso nas entrevistas, suas repetições e os significados das expressões; e a análise do discurso que um tripé se torna o articulados do conhecimento, sendo os três itens, o materialismo histórico, a linguística e a teoria do discurso, assim, se destaca a compreensão do contexto na qual se produziu as expressões e não tanto a expressão propriamente dita.

A utilização dessas análises é o grande pilar que sustentam o desenvolvimento dos resultados e das conclusões das pesquisas qualitativas, sendo a ela exigida um grande rigor metodológico para se obter grande sustentação ao conhecimento desenvolvido.

AMOSTRA POR SATURAÇÃO

Um ponto muito importante para entender o funcionamento dos estudos qualitativos é saber que a quantidade de entrevistas/questionários não é definidora de bons resultados, e isso se mostra especialmente claro quando se tem em mente o conceito de amostra por saturação.

Em uma entrevista recebemos diversas informações diferentes, como no exemplo acima, diversas competências são citadas, mas chega um momento, após um número X de entrevistas que o pesquisador percebe que as competências estão se repetindo e que não está ocorrendo o aparecimento de competência inéditas: é neste momento que temos a saturação dos dados coletados.

Perceba que pela resposta do entrevistado ser, iminente-mente, subjetiva, há uma grande dedicação do pesquisador em categorizar essas respostas em competências possíveis para que ao longo de várias entrevistas seja possível ele perceber essa repetição. Além disso, quanto maior o número de pesquisadores realizando a coleta dos dados mais difícil fica a percepção da saturação desses

dados, daí a grande importância de uma dedicação especial ao nivelamento das pessoas que foram coletar os dados.

Por fim, perceba que pela técnica da “amostra por saturação” o que se busca é esgotar as possibilidades de competências adquiridas, independentemente do número de entrevistados que sejam necessários para se obter esses dados, por isso a quantidade não é definidora de bons resultados.

ANÁLISE DO CONTEÚDO

A análise do conteúdo, como o próprio nome sugere, estuda o conteúdo expresso pelos entrevistados, a palavra, a semântica da palavra, o processo de produção da mensagem e as variáveis psicológicas e sociais. Para o uso desse tipo de análise temos Bardin como referência em ensino do como fazer.

Nesse contexto, diante das transcrições das entrevistas, o pesquisador deve ler e encontrar categorizações, por exemplo, competências que se repetem por vários entrevistados, e iniciar o processo de recorte desses fragmentos de expressões para a formação de eixos temáticos de discussão. Esse é um processo demorado, que exige um real estudo do conteúdo das entrevistas e do entendimento sobre a expressão dos entrevistados no contexto em que foram ditos.

Após a categorização é o momento de discutir sobre esses eixos, no qual esses fragmentos irão conversar entre si, com o pesquisador e com a fundamentação teórica encontrada sobre o assunto estudado. Assim, neste momento temos a formação da análise crítica sobre o objetivo do estudo, pois essa conversa possibilita levar em discussão o que foi expresso pelo entrevistado, com a teoria existente e sobre a mediação do pesquisador, possibilitando a formação do conhecimento.

ANÁLISE DO DISCURSO

Na análise do discurso, o foco não se limita ao conteúdo das expressões, pois os olhos do pesquisador não se dedicam apenas ao que foi dito, mas por que aquilo foi dito. Assim, nessa análise, procura-se entender o contexto na qual aquilo foi dito, as condições históricas e sociais que levam àquela expressão ou mesmo ao silêncio do entrevistado. Para o uso desse tipo de análise o pensador Bakhtin tem uma grande impacto sobre como se pensar na formação do discurso do indivíduo, não apenas como ele mesmo, mas como parte de um meio e fruto de suas interações.

Nesse contexto, na análise do discurso o significado, a semântica do que foi anunciado, não é o único ponto observado, pois com ele vem a busca por entender quais foram os fatores que levaram o entrevistado a dizer isso/aquilo, quais seriam as suas vivências que o levaram a informar que desenvolveu tal competência no lugar de outra competência. Desse modo, para se tentar obter essas informações há grande necessidade de se estudar a formação do “eu”, a formação do discurso, as interações e o pensar.

Por fim, esse tipo de análise acaba sendo mais utilizado em pesquisas de áreas das ciências humanas pela maior confluência da teoria e do estudo constante das relações, do contexto, mas o seu uso em pesquisas na área da saúde tem sua importância e pode fornecer informações diferenciadas para a elucidação de problemáticas.

CONCLUSÃO

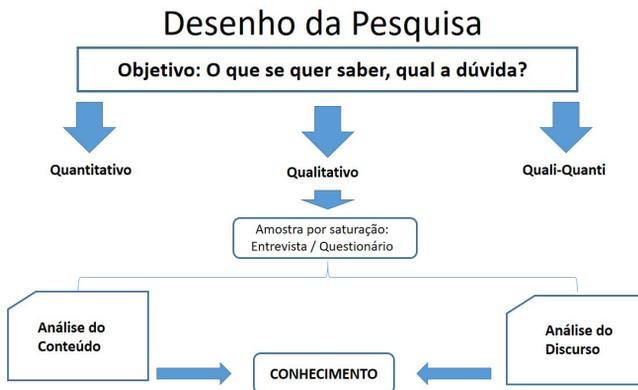
Os estudos qualitativos já são uma realidade na área da saúde e a sua utilização só tende a aumentar ao longo das décadas e de sua maior difusão para a área médica. As novas possibilidades de

obter dados são o grande diferencial desse estudo que se mostra com uma grande flexibilidade de atuação, e de possibilidades.

Um destaque especial ao uso desse tipo de estudo em caráter exploratório é de grande benefício para a ciência, pois já que esse estudo possibilita receber a resposta completa, de forma subjetiva, deixando a expressão do entrevistado livre, temos que para um estudo exploratório essa metodologia se encaixa muito bem. Por exemplo, se o objetivo é explorar a percepção de um paciente com câncer sobre o seu processo saúde-doença, um estudo qualitativo possibilita entender de forma mais completa do que um quantitativo.

Por fim, os estudos qualitativos em saúde são de grandes possibilidades e não se limitam ao que foi exposto neste texto, por isso, a recomendação é sempre buscar entender bem os seus objetivos para então escolher e se aprofundar em sua metodologia, seja ela qualitativa, quantitativa ou mista.

Figura 1 – Esquema simplificado para andamento de uma pesquisa qualitativa



REFERÊNCIAS

- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 1. ed. Lisboa: Editora 70, 1997. 280 p.
- COSTA, L. R. Ideologia e divulgação científica: uma análise bakhtiniana do discurso da revista Ciência Hoje. Bakhtiniana: **Revista de Estudos do Discurso**, v. 11, p. 33-51, 2016. ISSN 2176-4573. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-45732016000200033&nrm=iso>.
- FONTANELLA, B. J. B. et al. Amostragem em pesquisas qualitativas: proposta de procedimentos para constatar saturação teórica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 388-394, 2011. ISSN 0102-311X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000200020&nrm=iso>.
- MINAYO, M. C. D. S. O Desafio do conhecimento: **Pesquisa Qualitativa em Saúde**. 13. ed. São Paulo: Huritec, 2013.
- TAQUETTE, S. R.; MINAYO, M. C. D. S. Características de estudos qualitativos conduzidos por médicos: revisão da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 2423-2430, 2015. ISSN 1413-8123. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000802423&nrm=iso>.
- TAQUETTE, S. R; MINAYO, M. C. S. Ensino-Aprendizagem da Metodologia de Pesquisa Qualitativa em Medicina. **Rev. bras. educ. med.**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 60-67, Mar. 2015.

CAPÍTULO 6

ESTUDOS DE COORTE

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Henrique de Paula Bedaque

Melissa Yolanda Soares Melo

O QUE SÃO?

Os estudos de coorte são bastante utilizados na pesquisa biomédica e podem ser úteis para responder a diversas questões, a depender das características dos indivíduos acompanhados e dos desfechos estudados.

Além disso, na classificação hierárquica dos estudos epidemiológicos em relação aos seus níveis de evidência, os coortes se encontram em um patamar privilegiado comparativamente a outros estudos observacionais, sendo precedidos apenas pelas revisões sistemáticas, com e sem metanálises; e pelos ensaios clínicos randomizados. Sabendo que os níveis de evidência contribuem para orientar as diversas recomendações clínicas, é importante

saber que um estudo de coorte bem feito pode, sim, guiar condutas e nos ajudar a tomar decisões na nossa prática clínica.

Assim, antes mesmo de aprofundarmos o nosso aprendizado sobre o estudo de coorte, é interessante que já tenhamos em mente a sua grande importância para a Medicina Baseada em Evidências.

MAS AFINAL, O QUE É UM “ESTUDO DE COORTE”?

O termo coorte, em estatística, é usado para definir um conjunto de pessoas que compartilha de algum atributo. Deste modo, o estudo de coorte pode ser entendido como a observação, ao longo do tempo, de um grupo de pessoas, que possuem características comuns e não apresentam o desfecho de interesse, mas estão sob o risco de apresentá-lo.

O estudo se inicia com a seleção da população a ser acompanhada e a confirmação de que nenhum dos indivíduos da coorte apresenta o desfecho, ou seja, todos são saudáveis em relação ao desfecho (que não necessariamente é uma doença, por exemplo, pode ser morte) em questão. Posteriormente, faz-se a divisão da população em dois ou mais grandes grupos, separando as pessoas expostas ao fator em estudo, das não-expostas. Realiza-se, então, o seguimento de todos os indivíduos selecionados, com avaliações sequenciais por determinado período de tempo ou até que haja a ocorrência do evento esperado.

Para que se possa avaliar, com segurança, a interferência dos fatores de exposição no desfecho, o tempo de seguimento (*follow-up*) deve ser determinado no início da pesquisa, de acordo com os conhecimentos pré-existentes sobre a história natural da doença de interesse. Quando se deseja estudar agravos ou patologias de rápida indução e evolução, como no caso de doenças infecciosas agudas, o tempo de acompanhamento da coorte pode variar de

dias a meses. No entanto, para doenças de caráter crônico, com progressão mais arrastada, os indivíduos devem ser acompanhados por anos ou décadas.

É válido destacar que essa duração tão prolongada, apesar de tornar a pesquisa mais fidedigna em relação ao que se deseja estudar, aumenta consideravelmente os custos, dificulta a reprodutibilidade do estudo e o torna susceptível a perdas de seguimento – quando não se consegue mais acompanhar os participantes no decorrer do tempo, por abandono, recusas ou mudança de endereço – e a entradas complementares de novos indivíduos.

Ao longo do seguimento ou ao final do estudo, os pesquisadores analisam os dados obtidos a partir da observação da coorte e registram a incidência desfechos nos dois grupos, ou seja, a quantidade de novos desfechos tanto nas pessoas expostas quanto nas não expostas aos potenciais fatores de risco. Com isso, comparam as incidências nos dois grupos e conseguem determinar se existe ou não associação entre exposição e desfecho e, caso exista, qual é essa associação.

Trata-se, assim, de um estudo analítico, individuado, observacional e longitudinal.

VAMOS RELEMBRAR ESSES CONCEITOS?

Diz-se que um estudo é analítico quando tem por objetivo investigar, não apenas descrever, as associações entre a presença de determinada característica ou exposição (fator de risco) e a ocorrência de algum evento (normalmente uma doença ou agravo). É individuado, pois, como o nome sugere, identifica e registra as variáveis de interesse para cada pessoa do grupo, tornando possível distinguir os indivíduos que continuaram sadios ou adoeceram, dentre os expostos e os não expostos ao fator de risco. Como não

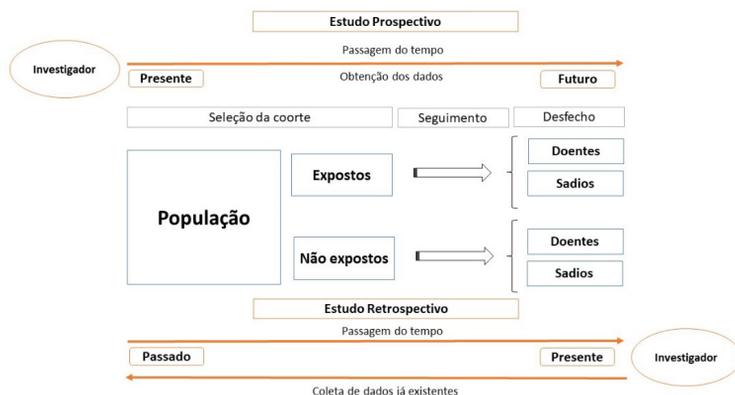
há interferência do pesquisador nos participantes ou manipulação das variáveis de estudo, ele é chamado de observacional e, por acompanhar os indivíduos ao longo do tempo, é considerado longitudinal.

Em relação ao caráter temporal, os estudos de coorte podem ser caracterizados como prospectivos (concorrentes ou clássicos) ou como retrospectivos (não concorrentes ou históricos). O estudo é dito prospectivo quando a sua idealização ocorre antes da ocorrência da exposição e do desfecho; em outras palavras, nesse tipo de estudo a coorte é selecionada no presente e avaliada ao passar do tempo, no futuro. Nos estudos retrospectivos, por sua vez, o pesquisador trabalha com informações sobre eventos que já ocorreram no passado, ou seja, no início do estudo, a exposição, a passagem do tempo e o desfecho já aconteceram.

Por exemplo, se um investigador deseja avaliar a incidência de otite média aguda em crianças que apresentaram episódio prévio de infecção de vias aéreas superiores (IVAS), pode iniciar o estudo neste momento, de forma prospectiva, e assim irá acompanhar crianças expostas ao fator de risco (IVAS recente) e não expostas (sem relato de episódio prévio de IVAS), por um período pré-determinado de tempo ou até que haja o aparecimento de otite média.

Outra possibilidade para a condução do estudo é o levantamento dessas informações a partir de um banco de dados, em uma análise retrospectiva. Para isso, o investigador pode selecionar todas as crianças diagnosticadas com otite média aguda e identificar aquelas que apresentaram episódio anterior de IVAS, ou seja, aquelas que estiveram expostas ao fator de risco.

Figura 1 – Diferenças no delineamento dos estudos de coorte prospectivos e retrospectivos



É importante ressaltar que nos dois desenhos de estudo, os participantes caminham na mesma direção, partindo da exposição até o desenvolvimento da doença. A variável que os difere é a posição do investigador em relação a coleta de dados, que podem já existir previamente ou serem produzidos ao longo da pesquisa (figura 1).

Os estudos retrospectivos compartilham as vantagens dos prospectivos em relação a possibilidade de estudar fatores de risco, com o adendo de serem mais baratos e possuírem menor duração. Entretanto, como trabalham com dados pré-existentes, estão sujeitos a vieses de informação, pela falta ou dificuldade de leitura dos dados; e tem um menor controle sobre possíveis variáveis de confusão, ou seja, outros fatores relacionados à exposição que podem interferir no desfecho.

APLICABILIDADE, VANTAGENS E DESVANTAGENS

Independentemente do tipo de delineamento escolhido, os estudos de coorte possuem diversas aplicações na medicina. São amplamente utilizados para estudar incidência, história natural e prognóstico das doenças, permitindo a investigação de fatores de risco e proteção, com a garantia de que a exposição sempre precederá, temporalmente, a ocorrência do desfecho. Essa relação temporal bem estabelecida é uma grande vantagem desse tipo de delineamento, pois atua como evidência para afirmar que o fator de risco pode ser, realmente, uma das causas da doença.

Outra vantagem é a capacidade de estudar múltiplos desfechos em uma única coorte, desde que se assegure que os participantes são livres, inicialmente, de cada um dos desfechos de interesse.

Um dos grandes exemplos de estudo de coorte, e possivelmente o mais consagrado, é o Framingham Heart Study. Conduzido pela *Boston University* em parceria com o *National Heart, Lung and Blood Institute*, o estudo vem sendo desenvolvido ao longo de mais de 60 anos, a partir do seguimento de uma coorte montada em 1948, composta por moradores da cidade de Framingham, em Massachusetts (EUA). Com o objetivo de estudar características pessoais e fatores ambientais que contribuem para a incidência de doenças cardiovasculares, os pesquisadores recrutaram, inicialmente, cerca de 5200 participantes, incluindo homens e mulheres, com idade entre 30 e 60 anos, comprovadamente saudáveis do ponto de vista cardiovascular. Essa população foi acompanhada através de avaliações físicas e entrevistas a cada dois ou quatro anos e, nas décadas seguintes, seus filhos e netos também passaram a ser avaliados.

O seguimento dessa coorte tão extensa e por tempo tão prolongado possibilitou a produção de milhares de publicações

e nos permitiu conhecer diversos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares, incluindo tabagismo, diabetes, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade. O estudo foi o pioneiro dentre os grandes coortes; está, atualmente, na terceira geração de pesquisadores e permanece gerando evidências importantes para a nossa prática clínica.

Os estudos de coorte podem ser utilizados, ainda, para avaliar, a longo prazo, o resultado de intervenções terapêuticas ou preventivas. Nesse sentido, são capazes de fornecer informações sobre benefícios, riscos e efeitos colaterais de medicações, apresentando resultados que não puderam ser obtidos a partir de ensaios clínicos randomizados: o coorte abre a possibilidade de avaliar pessoas que normalmente são excluídas dos ECR, como aquelas que apresentam insuficiência renal ou hepática grave, por exemplo.

Os coortes prospectivos também são bastante úteis para o estudo de doenças potencialmente fatais, considerando que a análise retrospectiva dessas patologias dependeria de relatos de familiares, prontuários e outros processos clínicos, dados indiretos que prejudicariam a fidelidade e a precisão das informações.

Além das dificuldades logísticas já comentadas (alto custo, longa duração e perda de seguimento), o estudo de coorte possui algumas outras limitações importantes. A necessidade de comprovar que todos os participantes são saudáveis para o desfecho no início do estudo, pode demandar a realização de testes com alto nível de sensibilidade e especificidade, capazes de excluir, com certeza, a presença da doença em todos os indivíduos. Adicionalmente, os estudos de coorte não tem um bom desenho para estudar doenças raras pois, nessas situações, haveria necessidade de acompanhar um número muito extenso de pessoas, por um período de tempo

exaustivamente prolongado para que, talvez, se pudesse obter alguma conclusão.

Assim, quando se deseja estudar doenças com baixas taxas de incidência e prevalência, a alternativa mais prática geralmente é optar por um estudo de caso-controle, que também avalia fatores de risco, mas caminha na direção oposta do coorte: inicia com o desfecho e parte para a exposição.

De forma simplificada, no caso-controle, selecionam-se pessoas já diagnosticadas com a doença (casos) e pessoas com características similares, mas que não são doentes (controle). A exposição ou não aos potenciais fatores de risco é investigada para todos e comparada entre os dois grupos, para permitir a elaboração das medidas de associação. Costumam ser estudos mais baratos, mais curtos e práticos dos que os coortes, porém, proporcionam menor nível de evidências.

Ainda é válido ressaltar que, por serem estudos observacionais, em que não há controle das variáveis pelos pesquisadores, os estudos de coorte estão sujeitos a alguns vieses sistemáticos, sendo um dos principais o viés de confundimento. Por exemplo, quando se estuda a associação entre a incidência de trombose venosa profunda em mulheres e a prática de atividade física, o uso de anticoncepcional hormonal oral pode atuar como variável de confusão. Se as mulheres sedentárias usarem mais anticoncepcional do que as praticantes de atividade física e, ao mesmo tempo, apresentarem maior incidência de TVP, então, a possível relação encontrada entre menor prática de exercícios e trombose pode se dever, na verdade, a maior frequência de uso de anticoncepcional (que nesse caso, funciona como variável de confusão).

A tabela abaixo sumariza as principais características dos estudos de coorte (tabela 1).

Tabela 1 – Principais vantagens e desvantagens de um estudo de coorte

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Investiga fatores de risco com a certeza de que a exposição precedendo o desfecho.	Alto custo e duração muito prolongada.
Melhor método para estudar incidência e história natural das doenças.	Difícil de reproduzir.
Permite o estudo de doenças fatais.	Suscetível a vieses de confusão.
Permite o estudo de múltiplos desfechos em uma única coorte.	Dificuldade em manter a uniformidade da coorte (perdas de seguimento, entradas complementares).
Permite o planejamento prévio e detalhado do estudo antes de seu início.	Limitado no estudo de doenças raras.

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO: RISCO RELATIVO

Os estudos longitudinais, em geral, nos ajudam a prever **risco** ou **chance** de alguém saudável, mas suscetível, vir a apresentar uma doença quando exposto a determinados fatores. Como indicadores de probabilidade, utilizamos as medidas de incidência, prevalência, bem como o cálculo de coeficientes mais específicos (medidas de associação), a depender do desenho do estudo.

As medidas de associação ou de efeito são calculadas através de razões, que correlacionam medidas de frequência e nos auxiliam a compreender a força da relação estatística entre uma variável independente (desfecho) e as variáveis dependentes em estudo (fatores de risco ou proteção). Em outras palavras, são grandezas que determinam se existe associação entre exposição e doença, e qual é a natureza mais provável dessa associação. Nos estudos de coorte, a principal medida é o **Risco Relativo (RR)** e, para compreendê-lo, precisamos reforçar alguns conceitos.

A tabela abaixo (Tabela 2), conhecida como tabela 2x2, é utilizada para expressar os dados do estudo e possibilita a verificação das medidas de associação entre as variáveis. A partir de agora, use-a como apoio para o entendimento dos próximos parágrafos.

Tabela 2 – Resultados de um estudo de coorte expressos em uma tabela 2x2

EXPOSIÇÃO	INCIDÊNCIA DA DOENÇA		Total
	Desenvolveram a doença	Não desenvolveram a doença	
Expostos	a	b	a + b
Não-expostos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Como já sabemos, a incidência – número de casos novos da doença ou agravamento de interesse surgidos na população, em determinado período de tempo – é uma das informações mais importantes obtidas através do estudo de coorte. Conhecendo-a, podemos determinar a incidência cumulativa da doença entre expostos [I_E] e entre não expostos [$I_{NE} = c$] e, assim, comparar o risco de desenvolvimento da doença nos diferentes grupos, a partir do cálculo do risco relativo.

Também conhecido como razão de riscos, o risco relativo nos auxilia a responder a seguinte pergunta: **quantas vezes maior é a probabilidade de os indivíduos expostos desenvolverem a doença em relação aos indivíduos não expostos?** Para solucionar essa questão, calculamos a razão entre as incidências cumulativas das pessoas expostas e a das não expostas, a partir da seguinte fórmula:

$$RR = \frac{I_E}{I_{NE}}$$

O valor do risco relativo nos dirá se existe, de fato, associação entre fator de exposição e desfecho, e o que este fator representa para a doença: risco ou proteção. Interpretamos o risco relativo da seguinte forma:

- Se $RR = 1$: não existe associação entre o fator de exposição e o desfecho, pois não houve diferença nas incidências cumulativas entre indivíduos expostos e não expostos. Em outras palavras, a exposição não interferiu na ocorrência da doença.
- Se $RR > 1$: existe a possibilidade de o fator ser de **risco**, visto que a exposição aumentou a incidência da doença.
- Se $RR < 1$: existe a possibilidade de o fator ser de **proteção**, já que a exposição reduziu a incidência da doença.

Para nos ajudar a confirmar se o fator identificado é realmente de risco ou proteção, utilizamos o intervalo de confiança (IC) padrão de 95%: estimativa que nos diz os possíveis valores de RR que, apesar de diferentes entre si, são verdadeiros para aquela situação. De forma simplificada, o IC nos diz que, se repetirmos o mesmo estudo por cem vezes, em noventa e cinco vezes (95%), o valor verdadeiro estará dentro de um intervalo determinado e, quanto mais estreito esse intervalo, maior a precisão.

Por exemplo, se eu encontrei um RR de 10 em certo estudo um intervalo de confiança (IC 95%) de (6 – 14), saberei que na prática, para aquele mesmo fator e doença, poderei encontrar um risco variável de 6 até 14. Ainda nessa situação, percebemos que o intervalo que representa a variação de risco (6-14) está compreendido acima de 1, ou seja, o valor de $RR = 1$, que nos informaria que não existe associação entre fator e desfecho, não está incluído no intervalo. Essa informação nos dá segurança para inferir que o fator em estudo é realmente um fator de risco.

Em resumo, para que um intervalo de confiança confirme o RR como um fator de risco, deve ter seu limite inferior acima de 1, de modo que todos os valores possíveis para o risco sejam superiores a 1 e esta unidade não esteja inserida no intervalo. De forma semelhante, um RR será confirmado como fator de proteção quando o limite inferior de seu IC estiver abaixo de 1 (todos os valores possíveis serão inferiores a 1).

Além do risco relativo, também há a possibilidade de calcular o Risco Atribuível ao fator ou apenas **Risco atribuível (RA)**, medida representada pela diferença entre as incidências cumulativas de expostos e não expostos ($RA = I_E - I_{NE}$), que nos indica qual é o risco adicional de desenvolver a doença em decorrência da exposição ao fator de estudo.

Suponhamos que uma equipe de investigadores decidiu estudar a associação entre exposição ao tabagismo e câncer de ovário. Para isso, formaram uma coorte com 1400 mulheres, inicialmente saudáveis; aplicaram um questionário para avaliar o hábito de fumar para todas as participantes e, com isso, as dividiram em dois grandes grupos: mulheres expostas e não expostas ao tabagismo. Após o seguimento das coortes ao longo do tempo, encontraram os dados mostrados na tabela abaixo:

Tabela 3 – Incidência de câncer de ovário de acordo com a exposição ao tabagismo

TABAGISMO	CÂNCER DE OVÁRIO		Total
	Sim	Não	
<i>Sim</i>	120	480	600
<i>Não</i>	40	760	800
<i>Total</i>	160	1240	1400

Com essas informações podemos calcular as incidências cumulativas de câncer de ovário para cada grupo, o risco relativo do desenvolvimento de câncer em decorrência da exposição ao tabagismo, bem como, o risco adicional atribuível a este fator. Vamos calcular juntos?

$$\text{Incidência de expostos: } I_E = \frac{a}{a+b} = \frac{120}{600} = 0,2 \text{ ou } 20\%$$

$$\text{Incidência de não expostos: } I_{NE} = \frac{c}{c+d} = \frac{40}{800} = 0,05 = 5\%$$

Sabemos que o risco relativo (RR) é obtido através da razão entre as incidências de expostos e não expostos. Assim, temos que:

$$RR = \frac{I_E}{I_{NE}} = \frac{0,2}{0,05}$$

$$RR = 4,0$$

Com um $RR = 4$, concluímos que, nesse estudo, o tabagismo foi confirmado como fator de risco para a ocorrência de câncer de ovário e que mulheres fumantes tem 4 vezes mais chance de desenvolver o câncer do que mulheres não fumantes.

Se desejarmos saber o risco adicional de câncer de ovário em decorrência exclusivamente do tabagismo, podemos calcular o risco atribuível (RA), através da diferença entre as incidências cumulativas já calculadas. Logo:

$$I_E - I_{NE} = 20\%$$

$$RA = 15\%$$

Ou seja, nesse exemplo, de 20 casos de câncer de ovário que ocorrerão para cada 100 mulheres expostas ao tabagismo, 15 casos ocorrerão por causa do cigarro.

Existem, ainda, outras medidas de associação que podem nos auxiliar a compreender as relações entre exposição e doença e prever risco. No entanto, compreendendo os conceitos de incidência, risco relativo e risco atribuível você já será capaz de interpretar criticamente grande parte das evidências obtidas nos estudos de coorte.

CONCLUSÃO

Os estudos de coorte são estudos analíticos, observacionais e longitudinais que nos permitem estudar incidência, história natural e prognóstico de doenças; investigar fatores de risco ou proteção associados às mais diversas patologias e, com isso, estabelecer recomendações e direcionar condutas.

Diversas informações podem ser obtidas a partir dos coortes, incluindo o cálculo de medidas de associação que nos auxiliam a entender e prever risco. Lembre-se do coeficiente de risco relativo como uma importante ferramenta para a avaliação das relações entre fatores de exposição e doença.

A partir de agora, comece a olhar os estudos de coorte com mais cuidado, utilize-os em sua prática, mantenha seu olhar crítico e sua mente curiosa!

REFERÊNCIAS

- CORREIA, R. R. **Conceitos Básicos em Epidemiologia e Bioestatística**. 1ª edição. Fortaleza: sem editora, 2008. 30 p. Disponível em: <<http://www.epidemiologia.ufc.br/files/ConceitosBasicosemEpidemiologiaeBioestatistica.pdf>>. Acesso em: 30 de Jun. 2017.
- DE OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de coorte e de caso-controle na era da medicina baseada em evidência. **Brazilian Journal of Videoscopic Surgery**, Rio do Janeiro, v. 3, n. 3, p. 115-25, 2010.
- DIB, R, E. et al. **Guia Prático de Medicina Baseada em Evidências**. 1ª edição. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2014. 118 p.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- LOTUFO, P. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 4, p. 232, 2008.
- SUZUMURA, E. A. et al. Como avaliar criticamente estudos de coorte em terapia intensiva. **Rev bras ter Intensiva**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 93-8, 2008.

CAPÍTULO 7

CASO-CONTROLE

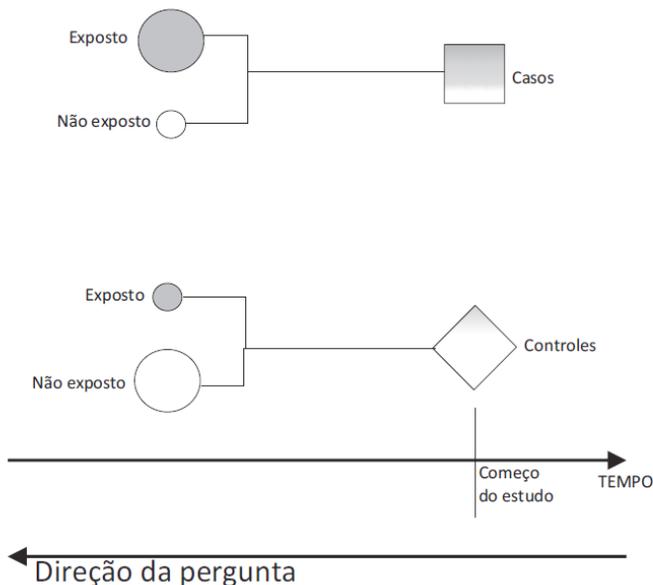
Cinthia Maria Cibelle de Lima Souza
Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia
Luiz Cândido da Silva Júnior

É um estudo longitudinal retrospectivo que parte de casos já diagnosticados da doença em foco e, ao mesmo tempo, seleciona outro grupo de indivíduos que não apresentam aquele agravo. Dessa forma, a comparação desses grupos em relação a determinadas variáveis busca obter fatores que possam ser imputados como causais, ou seja, presentes nas histórias dos casos mas não nas histórias dos controles. Nos estudos de caso-controle, a pergunta está no passado, por isso sendo chamado de retrospectivo, assim, Podemos dizer que são os estudos que perguntam: o que aconteceu?

A figura 1 ilustra que, primeiramente, são recrutados os sujeitos do estudo após diagnóstico de uma doença (quadrados) e os controles sem a doença (diamantes). Após, é feita uma retrospectiva e comparação dos grupos para descobrir a presença (áreas

sombreadas) ou ausência (áreas não sombreadas) de características predisponentes ou de fatores de risco.

Figura 1 – Caracterização dos estudos caso-controle



Além disso, esse estudo utiliza de entrevistas pessoais ou consulta a registros como prontuários, questionários, entrevistas e exames laboratoriais. **Algumas variáveis presentes ou ausentes em ambos os grupos jamais poderão ser dadas como uma das causas prováveis da doença; contrariamente, a associação de um fator a um dos grupos é forte evidência a favor de uma inferência causal.**

Inicialmente, a execução do estudo exige a escolha dos dois grupos a serem comparados. Nesse contexto, a seleção dos grupos deve levar em conta sua representatividade em relação ao

total, e deve haver uniformidade no critério adotado como meio de seleção. Além disso, para definir estes grupos, deve-se especificar bem a doença em questão, a fim de garantir com segurança que todos os indivíduos do grupo caso tenham o determinado agravo.

Em adição, é importante perceber que há uma preferência por casos novos da doença escolhida, pois isso evita vieses, já que nos casos mais crônicos, de longa duração, estão sujeitos a diversas interferências durante o tempo. Assim, torna-se cada vez mais difícil diferenciar se o fator estava presente antes ou depois do início da doença. Ademais, ao estudar os sobreviventes do agravo, o resultado poderia ser uma associação negativa artificial entre o fator a ser estudado e a doença.

O próprio nome do estudo nos ajuda a entender como ele é formado, temos o grupo caso (com a doença escolhida) e o controle (sem a doença), além disso, ambos os grupos devem pertencer à mesma população, para que se possa comparar os dois no que diz respeito à presença ou ausência de determinado fator, frequência e seu grau de exposição, pois isso significa que os dois grupos estão sob o efeito de fatores muito semelhantes.

Para aumentar o grau de semelhança entre os casos e os controles, pode-se utilizar um recurso chamado pareamento, o qual pretende reduzir a possibilidade de que outros fatores atrapalhem a associação entre a exposição e o desfecho, denominado **confundimento**. Assim, esse viés ocorre quando um outro fator, que não a exposição de interesse, distorce a associação entre a exposição e o desfecho, limitando a inferência de que a exposição causa a doença. Por fim, um exemplo de pareamento seria, então, escolher primeiro um indivíduo com um agravo e, em seguida, identificar um controle que não tem este agravo, mas que tem a mesma idade e sexo do referido caso.

O estudo de caso-controle não permite produzir medidas de incidência específica de doenças nem calcular risco atribuível, porque não utiliza denominadores populacionais. Permite, somente, estimar uma medida de associação tipo proporcionalidade, denominada “odds ratio” ou razão de chances, principal medida de risco em um estudo caso-controle, que tem a propriedade de aproximar-se do risco relativo no caso de doenças de baixa incidência na população. Se existir associação entre a exposição e a doença, espera-se que a Odds da exposição entre casos seja maior que a observada entre controles.

Além disso, os dados desse tipo de estudo devem ser analisados com muita cautela. Por estarem no passado, podem ser inadequados pois dependem, muitas vezes, da memória dos informantes, gerando distorções como a memorização seletiva do evento supostamente causal. Assim, o **viés de memória** ocorre quando os casos e os controles lembram-se do seu status de exposição de forma diferente (ou diferencial).

Logo, a melhor solução para minimizar o viés de memória em estudos caso-controle é a utilização de dados que foram colhidos de forma sistemática, antes do desenvolvimento da doença (p.ex. prontuários organizados e completos, usados em um sistema de saúde eficiente).

Ademais, uma outra desvantagem se dá pois, na maioria das pesquisas, somente os casos mais novos devem ser incluídos na investigação, o que pode dificultar a obtenção do número de participantes desejado. Como os casos não são escolhidos aleatoriamente, pode haver prejuízo no número de participantes. Além disso, a escolha dos controles também é artificial, e pode introduzir variáveis de confusão e, assim, reduzir a qualidade do estudo. Por exemplo, se meus “casos” são câncer de pulmão e eu

escolho como “controles” pacientes com outros tipos de neoplasia, eu posso subestimar o impacto do tabagismo como fator de risco. A definição do grupo controle é um passo crítico na condução deste tipo de estudo e pode, facilmente, levar a conclusões inadequadas.

Porém, trata-se de um estudo de fácil execução, de baixo custo e que fornece resultados rapidamente. Além disso, esse tipo de pesquisa necessita de pouco tempo para ser desenvolvida, uma vez que a seleção de participantes é feita após o surgimento da doença.

É, também, bastante aplicável a doenças raras de baixa incidência, situação na qual é possível reunir todos os indivíduos doentes de uma determinada área geográfica. Se essa seleção for padronizada e os controles forem provenientes de amostras representativas da mesma população de origem dos casos, é possível produzir um estudo de boa qualidade metodológica, capazes de sugerir relações causais importantes.

Além disso, estudos de caso-controle dispensam um grande número de participantes e o acompanhamento destes. Este fato, por fim, permite a análise de muitos fatores de risco ou hipóteses etiológicas simultaneamente. Assim, é um estudo prático para ser reproduzido.

CONCLUSÃO

Pesquisas do tipo Caso-controle são, portanto, estudos longitudinais retrospectivos capazes de estimar uma medida de associação tipo proporcionalidade, bastante adequados para agravos raros e de baixa incidência. Além disso, são facilmente executáveis, fornecem resultados rapidamente e demandam pequenos recursos para sua realização. Por fim, se bem executado, seguindo

as orientações anteriormente descritas, é possível obter um estudo caso-controle de boa reprodutibilidade.

REFERÊNCIAS

- CORREIA, R. R. **Conceitos Básicos em Epidemiologia e Bioestatística**. 1ª edição. Fortaleza: sem editora, 2008. 30 p. Disponível em: <<http://www.epidemiio.ufc.br/files/ConceitosBasicosemEpidemiologiaeBioestatistica.pdf>>. Acesso em: 30 de Jun. 2017.
- DE OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de coorte e de caso-controle na era da medicina baseada em evidência. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, Rio do Janeiro, v. 3, n. 3, p. 115-25, 2010.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- MATHIAS, L, A. **Epidemiologia**. 1ª edição. Jaboticabal: sem editora, 2014. 127. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/medicinaveterinaria/LUISANTONIOMATHIAS/apostila-epidemiologia.pdf>> Acesso em: 30 de jun. 2017.

CAPÍTULO 8

ENSAIO CLÍNICO

Letícia Goes da Silva

Henrique de Paula Bedaque

Marília de Almeida Cardoso

O QUE É?

O ensaio clínico (EC) é um tipo de pesquisa conduzida em pacientes ou voluntários saudáveis, com o intuito de demonstrar a melhor opção terapêutica ou preventiva para o indivíduo, disponibilizando, por meio de protocolos detalhadamente desenhados, tratamentos e/ou procedimentos mais modernos. Resumidamente, é um estudo que avalia o impacto de determinada intervenção em um determinado grupo de pacientes. Este estudo responde às perguntas como eficácia, efetividade, eficiência e segurança de determinado tratamento terapêutico ou preventivo (por exemplo, testar um medicamento com uma molécula recém descoberta ou durante a confecção de uma nova vacina). Apresenta arquitetura prospectiva de seguimento

(follow-up). Os bons ensaios clínicos randomizados (ECR) estão no topo da hierarquia das evidências.

Um dos primeiros EC publicados foi realizado em 1747 por Lind, um médico da Marinha Real Britânica. Este estudo separou em grupos indivíduos acometidos por escorbuto e tratou-os com sidra, óleo de vitríolo (ácido sulfúrico), vinagre, água marinha, laranjas, limões e mostarda. O resultado desse estudo foi a recuperação mais rápida dos grupos tratados com as frutas cítricas. No entanto, mesmo com a demonstração e benefício evidente, a marinha britânica demorou aproximadamente 50 anos para incorporar o suco de limão aos suprimentos que eram ofertados aos marinheiros.

Inicialmente, os EC eram realizados em sua considerável maioria nos países desenvolvidos no hemisfério norte. Dessa forma a população brasileira usava (e ainda usa) muitos medicamentos cuja eficácia e segurança não foram testadas na população local. Muito se questionou sobre a validade externa e generalização desses resultados nos países em desenvolvimento, por exemplo na América Latina. Atualmente, com estudos multicêntricos e com a maior globalização da pesquisa, o Brasil vem progredindo na realização de EC.

ÉTICA E CONFLITOS DE INTERESSE

Outro aspecto importante é o fato dos ensaios clínicos serem alvos constante de debates éticos. A pesquisa com seres humanos é uma prática recente e por isso, até o início do século XX, pouco se discutia sobre a ética dessa prática incipiente.

Segundo a ética da publicação científica, os resultados obtidos devem ser publicados, sejam eles positivos ou negativos, principalmente os ensaios clínicos por envolverem seres humanos.

Um caso polêmico foi o da pesquisadora Nancy Olivieri que revelou dados negativos acerca do medicamento Deferiprone, que ela mesma estava estudando, contrariando os interesses e as instruções do laboratório patrocinador e de sua própria universidade.

Quando se fala de ética na pesquisa intervencionista com seres humanos, não podemos deixar de mencionar os experimentos atualmente considerados imorais da inoculação do vírus da hepatite em crianças com retardo mental internadas na Escola Estatal de Willowbrook e da injeção de células cancerígenas em pacientes gravemente doentes hospitalizados no Hospital Judeu para Doenças Crônicas de Brooklyn. Por esses e outros motivos, tais como a rápida evolução desses estudos, tornou-se necessária uma vigilância e controle por meio de órgãos reguladores.

No Brasil, os estudos multicêntricos (realizados em vários centros) e nacionais devem passar pelos CEPs (Comitês de Ética em Pesquisa) e serem aprovados pela ANVISA, que avalia os aspectos sanitários e autoriza importação de medicamentos e/ou equipamentos quando necessário. Além disso, os multicêntricos devem passar também pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

Atualmente, o documento internacional que discute a ética dos ensaios clínicos é a Declaração de Helsinque, 1964, revista em Tóquio em 1975. Entre os documentos nacionais de relevância estão o Código de Ética Médica e as Normas de Pesquisa envolvendo seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde.

Em resumo, deve-se garantir que os participantes recebam o melhor tratamento disponível e a intervenção a ser testada deve ser de eficácia pelo menos igual ao tratamento disponível e utilizado. É importante também que, para a realização de um EC, seja realizado um protocolo detalhado e claro, contendo,

por exemplo, motivos que culminem na interrupção do estudo antes do planejado (quando é percebida uma diferença grande e significativa entre os dois grupos), os critérios de aplicação da intervenção, como será feito o acompanhamento dos dois grupos ao longo do estudo, além de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo CEP.

Além dos aspectos éticos envolvidos nesse tipo de estudo, um tema bastante pertinente quando falamos de EC diz respeito aos conflitos de interesse, definidos como um choque entre interesses pessoais e obrigações essenciais de um indivíduo que exerce um cargo de confiança, de acordo com o dicionário Houaiss. Dessa forma, podemos entendê-lo como um conjunto de condições que tornam o julgamento profissional relativo a um interesse primário ou secundário, como o bem estar do paciente ou a validade de uma pesquisa, influenciado Inapropriadamente por um interesse secundário, como ganho financeiro, por exemplo.

Na pesquisa clínica existe um grande potencial para o conflito de interesse (estudos longos e de alto custo financeiro) que podem, muitas vezes, não ficar claro até mesmo para os pesquisadores. Dessa forma, muitos ensaios clínicos são patrocinados e custeados pela indústria farmacêutica que detém a patente de um medicamento. É importante ressaltar que a empresa patrocinadora só pode iniciar os estudos em humanos quando a autoridade sanitária (FDA nos Estados Unidos, a EMEA na Europa e a ANVISA no Brasil) se satisfaz com a análise cautelosa dos protocolos do projeto de pesquisa, que demonstram não haver dados que impliquem em risco inaceitável para os pacientes.

É fundamental que os autores e revisores declarem em uma sessão específica de sua publicação se existem conflitos de interesse e quais são eles.

COMO FUNCIONA?

Os ensaios clínicos envolvem a divisão dos participantes em no mínimo dois subgrupos: um **grupo teste**, o qual vai receber a intervenção ou droga a ser testada e o **grupo controle**, que receberá a terapêutica considerada padrão, ou seja, de eficácia comprovada por outros estudos preexistentes, ou um placebo, quando inexistente uma terapêutica considerada eficiente ou consagrada. O placebo, por sua vez, é uma substância de aparência, forma e administração semelhante à medicação que está sendo avaliada, porém não contém o princípio ativo da mesma.

A principal característica desse estudo experimental é que a intervenção está sob controle do investigador. O investigador determina quem vai participar do estudo e essa seleção pode ser aleatória e randomizada, sendo esta última de maior credibilidade ao estudo por tornar mais semelhantes os grupos que receberão ou não a intervenção.

Após a conceituação dos grupos envolvidos, serão abordadas as fases envolvidas no desenvolvimento do ensaio clínico. Previamente à fase clínica, deve-se realizar uma **fase pré-clínica**. Inicialmente, ocorre a descoberta de uma nova molécula ou seleção de uma molécula já existente e em seguida ocorrem testes *in vitro* para estudar melhor a molécula ou em animais para verificar se a molécula é suficientemente segura para ser testada em humanos.

Caso a substância passe pela fase anterior e seja considerada segura, iniciam-se as fases clínicas, subdivididas em quatro.

A **fase I** envolve um pequeno número de pacientes, geralmente sem grupo controle, e testa a tolerância do organismo à droga, bem como se os efeitos adversos são graves, isto é, verifica-se a segurança e não a eficácia da substância. Os indivíduos costumam

ser voluntários saudáveis. Deve-se procurar estabelecer uma dose aceitável, que pode ser obtida submetendo os participantes à doses escalonadas crescentes da droga. É também nesta fase que são realizados estudos de metabolismo e biodisponibilidade do fármaco. É constituída aproximadamente por 20 a 80 indivíduos.

A **fase II** também envolve um pequeno número de indivíduos, geralmente que apresentam a mesma patologia que está sendo estudada, e tem como objetivo analisar a relação dose-efeito da droga testada, além de avaliar a eficácia e investigar possíveis efeitos colaterais. É constituída aproximadamente por 100 a 200 pacientes.

A **fase III** constitui uma avaliação em larga escala do tratamento e objetiva confirmar a eficácia e monitorar os principais efeitos colaterais comuns nos pacientes que utilizam a terapêutica. Durante essa fase, o medicamento em estudo deve ser administrado em uma população de pacientes semelhante àquela a que se destina o produto durante sua comercialização.

Após a fase III são realizadas novas revisões dos achados das fases pré-clínica e clínica e então o produto pode ser comercializado.

A **fase IV** é definida pela comercialização e vigilância (post-marketing surveillance) do produto. Deve-se avaliar, a médio e longo prazo, a ocorrência de efeitos colaterais não relatados previamente e/ou mortalidade e morbidade com a comercialização autorizada e acontecendo.

Figura 1 – Demonstração esquemática das fases clínicas



ANALISANDO UM ENSAIO CLÍNICO

A análise pode ser feita entre os pacientes que de fato completaram o tratamento (per protocol analysis) em cada um dos grupos ou de acordo com a intenção de tratar (intention-to-treat), na qual são incluídos na análise todos os pacientes que iniciaram o estudo, independente de terem prosseguido até a conclusão da pesquisa ou desistido durante sua execução. Esta última tem sido a preferida, pois garante a manutenção dos grupos aleatórios e avalia o tratamento semelhante ao mundo real, onde existem imperfeições. Porém, é necessário saber o que ocorreu com os que não completaram o tratamento, assim como se houve troca de pacientes entre os grupos, e a dimensão desses fatos, pois se for muito grande poderá introduzir vieses.

Os pacientes podem não ter completado o tratamento por diversos motivos, tais como mudança de cidade, abandono do acompanhamento, indicação clínica, dentre outros. Já a troca de pacientes entre os grupos pode ocorrer, por exemplo, caso uma indicação clínica expressa por um de seus médicos assistentes o

recomende a seguir o tratamento preconizado no outro grupo ou a interromper o uso do medicamento testado por outro motivo.

Além disso, existe um subtipo de ensaio clínico: o estudo experimental cruzado (crossover) no qual os indivíduos recebem inicialmente o tratamento ativo ou o do grupo do controle e após essa fase, eles recebem a outra terapia. Dessa forma, cada indivíduo é o seu próprio controle e avalia as diferenças percebidas nas duas fases pelas quais passou. É importante definir um intervalo entre a troca das terapêuticas, suficientemente longo para que durante a segunda fase não estejam acontecendo ainda efeitos da primeira terapêutica. Esse subtipo de desenho de estudo é útil, por exemplo, no estudo de doenças crônicas e que encontram-se estáveis.

É importante descrever ainda os possíveis viesés que podem ocorrer durante a realização de um EC. O primeiro deles, o **viés de seleção**, pode ser amenizado por geração e omissão da decisão de qual paciente irá compor qual grupo, por meio de softwares, codificações, bancos de dados com acesso restrito e envelopes.

Já o **viés de performance**, que ocorre quando o paciente sabe que está sendo exposto a determinada terapia seja ela ativa ou não, pode ser combatido por meio do mascaramento de sujeitos e investigadores.

O **viés de detecção**, por sua vez, ocorre por diferenças sistemáticas entre os grupos quanto ao modo em que os dados sobre o evento de interesse são obtidos e, portanto, recomenda-se que os avaliadores do desfecho sejam cegos. É um viés que pode induzir uma superestimação de determinado efeito durante o ato de coletar os resultados. Por exemplo, um examinador ao querer que o resultado do estudo seja positivo, pode ter um limiar inconscientemente diferenciado ao avaliar os resultados no grupo teste e grupo controle.

O **viés de atrito** ocorre na medida em que existem perdas e desistências de participantes, principalmente se estas forem diferentemente distribuídas entre o grupo teste e o controle.

Outro viés relaciona-se à publicação dos ensaios, e não à sua realização propriamente dita; trata-se do **viés de publicação**, que é a tendência a serem mais publicados os estudos com resultados positivos.

Quando o valor subjetivo do avaliador puder interferir de alguma forma na classificação ou avaliação do objeto do estudo, este deve ser cego para o examinador. Quando o julgamento da resposta é subjetivo, o estudo deve ser cego para o paciente (por exemplo quando a resposta é a intensidade da dor em determinada intervenção). No que tange ao mascaramento e à condição cega, há três participantes a serem considerados: o paciente, o grupo de profissionais que aplica o tratamento e o avaliador dos resultados obtidos.

A maior credibilidade ocorre quando o estudo é duplo-cego, isto é, nem o examinador e nem o paciente tem conhecimento de qual indivíduo está recebendo o placebo (ou a droga do grupo controle) e qual indivíduo está recebendo a terapia ativa (a droga que está sendo testada).

Quando houver impossibilidade do estudo ser cego, por exemplo, uma intervenção cirúrgica na qual a intervenção é claramente percebida por quem executa e por que a recebe, os resultados devem ser avaliados por uma terceira pessoa, de preferência que não saiba o objetivo do estudo e nem a que grupo pertence cada participante (por exemplo um radiologista que avaliaria as radiografias dos pacientes operados ou não).

O fato do paciente saber que está recebendo um novo tratamento em teste pode ter efeito psicológico benéfico. Por outro lado, o fato de saber que está recebendo um tratamento convencional ou nenhum tratamento pode produzir um efeito psicológico desfavorável. Isto é explicado pelo “Efeito Hawthorne”, que diz respeito à tendência dos indivíduos mudarem seu comportamento, porque são alvos de interesse e atenção especial, não importa a natureza específica da intervenção que estão recebendo.

Por exemplo, os participantes do grupo teste podem mudar seus hábitos e estilo de vida ao saberem que recebem a terapia “nova” estudada em busca de um melhor resultado, no entanto, ao se testar a droga, as mudanças de estilo de vida não são levadas em consideração quando o resultado é avaliado. Ao concluir o estudo, precisamos ter a certeza de que a diferença de desfecho é atribuída somente à diferença de intervenção em ambos os grupos. Assim, precisamos que em todos os grupos haja o mesmo número de consultas, o mesmo tipo de acompanhamento e o mesmo protocolo de atendimento.

Por fim, deve-se tomar cuidado com a contaminação (quando o grupo controle também recebe o tratamento, por exemplo por recomendação de um médico assistente que não participa da pesquisa) e com a co-intervenção (quando o grupo experimental é submetido à atos diagnósticos e terapêuticos que o grupo controle não recebe).

VANTAGENS E LIMITAÇÕES

Dentre as principais vantagens dos EC, destacam-se a alta credibilidade quando são bem feitos e com uma metodologia adequada, a semelhança entre os grupos teste e controle (quando randomizados), qualidade de dados e efeitos (coletados no momento

da ocorrência dos fatos), segurança de que o tratamento é aplicado antes do aparecimento do efeito, possibilidade de avaliar múltiplos desfechos clínicos simultaneamente, possibilidade de estudar a história natural da doença, dentre outros.

Já as principais limitações incluem: impossibilidade ética de ser aplicado em certas situações (por exemplo no estudo do efeito das viroses na gravidez sobre recém nascidos), desistência de alguns pacientes durante tratamento, o grupo investigado pode ser restrito (muitos critérios de inclusão e exclusão), alguns participantes podem deixar de receber um tratamento altamente benéfico, o tratamento não pode ser ajustado individualmente (a dose e o tempo de tratamento são os mesmos para todos os participantes), dificuldade de obter conclusões seguras quando o tempo necessário para os efeitos é grande após a conclusão do tratamento, requer uma estrutura administrativa e técnica de porte razoável, demandam um tempo maior para planejamento e realização do estudo, podem não ser generalizáveis (validade externa) e costumam apresentar alto custo financeiro.

A validade externa diz respeito ao fato dos resultados serem válidos para grupos de pacientes diferentes dos que participaram da pesquisa. Por exemplo, se um estudo avaliou o uso de uma medicação para dislipidemia em vários pacientes diabéticos, mas não hipertensos não temos a garantia de que o fármaco irá funcionar da mesma forma quando o paciente tiver hipertensão.

CONCLUSÃO

Diante do exposto até o momento, é recomendável ficar atento à certas características descritas no ensaio clínico quando estamos analisando-o. Por exemplo, a alocação dos pacientes foi randomizada? Se sim, essa randomização foi cega e eficiente?

Houve perda do seguimento (follow-up) de pacientes? A análise teve como base a intenção-de-tratar? Os conflitos de interesse podem ter alterado de alguma forma os objetivos e desenvolvimento do estudo?

Muitas vezes o que pode ser estatisticamente significativo para diminuir a mortalidade em um estudo pode não ser clinicamente significativo. Nesse contexto, usamos o número necessário para tratar” para nos ajudar na relevância clínica, por exemplo, uma medicação que diminui em 30% a mortalidade, mas tem um NNT de 51 significa que são necessários 51 tratamentos para se prevenir uma mortalidade, assim, 50 que usaram a medicação não terão mudanças em seus desfechos, mas poderão sofrer com os efeitos adversos da medicação. Dessa forma, é importante entender também como foi feito o cálculo da amostra e se o número de pacientes na pesquisa foi suficientemente significativa, o que é mais facilmente obtido por estudos grandes.

Além disso, lembre-se que a provável resposta terapêutica do seu paciente não será exatamente o valor obtido na análise, mas deverá estar dentro do intervalo de confiança, por isso a importância de sempre conferir esse intervalo.

Vale ressaltar também a importância da publicação dos resultados, sejam eles positivos ou negativos, tendo em vista que as intervenções são aplicadas em vidas humanas e esses resultados asseguram danos evitáveis e/ou benefícios evidentes de novas intervenções terapêuticas ou preventivas.

Por ser um estudo com um alto grau de evidência, é um forte indutor de mudança de conduta na prática clínica, quando o profissional faz uso da medicina baseada em evidências. É imprescindível o “julgamento clínico” por parte do médico, procurar outros estudos que corroborem ou não com os resultados do EC,

avaliar as expectativas dos pacientes e familiares e compreender o processo de tomada de decisão com base em incertezas.

Os ensaios clínicos são portanto, em vista do exposto no presente capítulo, uma ferramenta muito útil para auxiliar os profissionais de saúde na prática diária. É fundamental a análise crítica, o discernimento e o bom senso do médico, estudante ou outro profissional de saúde, para evitar que estudos ruins, mal elaborados ou sem validade para a população que se pretende aplicar afetem o tratamento dos pacientes. É preciso que o ensaio clínico apresente uma metodologia confiável. Existem escalas que auxiliam o leitor a saber se o ensaio clínico randomizado é adequado ou incoerente, por exemplo a escala de PEDro, criada a partir de um consenso de peritos.

REFERÊNCIAS

- BERWANGER, O. et al. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado-princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Rev. bras. hipertens**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 65-70, 2006.
- CASTRO, R. C. F., Registros de ensaios clínicos e as consequências para as publicações científicas. **Planejamento e condução de estudos clínicos de alta evidência científica**, Capítulo IV. Medicina (Ribeirão Preto) 2009;42(1): 31-5.
- DAINESI, S. M., GOLDBAUM, M. **Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde**. São Paulo: Elsevier, 2012.
- DIB, R. E. et al. **Guia Prático de Medicina Baseada em Evidências**. 1ª edição. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2014. 118 p.
- ESCOSTEGUY, C. C., Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. **Arq Bras Cardiol** .volume 72, (nº 2), 1999. Rio de Janeiro.

HARDMAN J. G, LIMBIRD L. E, GILMAN AG. GOODMAN & GILMAN'S. **The Pharmacological basis of therapeutics**. Québec: McGraw-Hill; 2001.

HIGGINS, J. P. T., GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic review of interventions**. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2011.

HOUAISS, ANTÔNIO. **Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa**. Rio de Janeiro, Ed. Objetiva, 2001.

KOTTOW, M. História da ética em pesquisa com seres humanos. **RECIIS – R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde**. Rio de Janeiro, v. 2, Sup.1, p. Sup.7-Sup. 18, Dez., 2008

KRUGMAN S, GILES JP, HAMMOND J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. **JAMA**. 1967; 200(5): 365-73.

LANGER, E. Human experimentation: New York verdict affirms patient's rights. **Science**. 1966; 151(3711): 663-6.

LIMA, J. S., REZA, D. L., TEIXEIRA, S., COSTA, C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Artigo de revisão. **Revista da SOCERJ** - Out/Nov/Dez 2003. Vol 16, n. 4.

MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

MATHIAS, L, A. **Epidemiologia**. 1. ed. Jaboticabal: sem editora, 2014. 127. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/medicina-veterinaria/LUISANTONIOMATHIAS/apostila-epidemiologia.pdf>> Acesso em: 30 de jun. 2017.

MORRONE, F. B., ZUCCHETTI, C. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. Artigo de revisão. **Rev HCPA**. 2012; 32(3).

SCHAFER, A. Biomedical conflicts of interest: a defense of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. **J Med Ethics**. 2004; 30:8-24.

THOMPSON, D. F. Understanding financial conflicts of interest. **N Engl J Med**. 1993; 329:573-6.

CAPÍTULO 9

REVISÃO SISTEMÁTICA

Géssika Lanzillo de Almeida Nunes

Henrique de Paula Bedaque

Marília de Almeida Cardoso

O QUE É?

A Revisão Sistemática (RS) é considerada um estudo secundário pois está baseada na análise de estudos primários sobre um determinado tema de pesquisa. Ou seja, a revisão sistemática é a análise de uma seleção de trabalhos (relevantes) já publicados sobre um tema com o intuito de responder uma pergunta de pesquisa bem definida, identificando, analisando e sintetizando as evidências disponíveis. É por isso que a RS é a principal fonte para a construção das diretrizes utilizadas na medicina.

Esse tipo de revisão, obedece normas rígidas na sua elaboração com o objetivo de reduzir a possibilidade de viés e garantir sua reprodutibilidade.

Uma das primeiras RS de que se tem registro foi elaborada em 1753 para reunir as diretrizes sobre a prevenção e o tratamento do escorbuto, uma doença muito prevalente na época. É claro que a metodologia sofreu alterações durante esse período e se consolidou no fim da década de 80 com algumas publicações significativas e início da década de 90 com a criação da Colaboração Cochrane, no Reino Unido.

A Colaboração Cochrane é uma organização sem fins lucrativos que foi criada para atender à demanda médica por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Os resultados das RS elaboradas pelo grupo Cochrane ficam disponíveis online, na Biblioteca Cochrane, e são frequentemente utilizados.

QUAIS SÃO OS TIPOS?

A RS é um tipo de Revisão de Literatura, porém o termo Revisão de Literatura frequentemente é utilizado para se referir à Revisão Narrativa, que é um outro tipo de Revisão de Literatura. Ficou confuso? Vamos detalhar melhor.

Existem 3 tipos de Revisão de Literatura no meio acadêmico, são elas: Revisão Sistemática, Revisão Narrativa (RN) e Revisão Integrativa (RI). A Revisão Narrativa é frequentemente chamada de Revisão de Literatura, porém ela é apenas um dos tipos. Esses três tipos se diferenciam pelo método de elaboração.

A RN não utiliza critérios estabelecidos e sistemáticos na busca dos trabalhos que serão utilizados e também não há uma estratégia de busca predefinida. A sua elaboração está sujeita à subjetividade do autor. Esse tipo de revisão é bastante utilizado em fundamentações teóricas de artigos, teses e trabalhos de conclusão de curso. Como você pode perceber, se trata de uma revisão com muitas possibilidades de vies.

A RI é utilizada quando se quer comparar e combinar estudos de vários tipos diferentes. Ela tem um caráter mais amplo do que a RS porque ela permite a análise combinada de dados da literatura empírica e teórica mantendo o rigor da metodologia da RS.

Já a RS é uma investigação científica: testa hipóteses, levanta dados, sintetiza resultados e avalia criticamente a metodologia que foi utilizada na elaboração dos trabalhos. Ela busca responder uma pergunta de pesquisa claramente formulada e utiliza métodos rigorosos na busca e seleção dos estudos primários. Apesar de haver vários tipos de estudos primários, os mais utilizados na RS são os Ensaio Clínicos Randomizados (ECR). Entre os outros tipos de estudos usados, estão os estudos observacionais comparativos de fatores de risco e prognóstico e os de acurácia diagnóstica.

Dentro da RS podemos ter a Metanálise, que é a soma estatística dos resultados dos estudos analisados. Dessa forma, uma Revisão Sistemática que contemple a soma estatística dos resultados é uma Metanálise, contudo, nem toda Revisão Sistemática terá uma Metanálise. Você pode estudar mais profundamente a Metanálise no capítulo deste livro que foi destinado a ela.

COMO SE FAZ?

O Ministério da Saúde disponibiliza manuais com as diretrizes para elaboração de RS de acordo com o tipo de estudo que se quer analisar, entre eles os estudos de acurácia diagnóstica, os estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico e os ECR. É importante consultar os manuais com as diretrizes quando se quer elaborar uma RS.

Contudo, de forma mais geral, existem alguns passos fundamentais para a elaboração de uma RS de qualidade, listados a seguir:

1) Elaboração da pergunta de pesquisa: Uma boa pergunta de pesquisa contempla a população que está sendo analisada; a intervenção ou o medicamento que está sendo analisado; se houver alguma comparação com outra intervenção ou outro medicamento, deve constar também na pergunta; o desfecho ou o resultado que você espera (Ex: é mais efetivo? É menos efetivo?); por fim, o tipo de estudo também deve constar na pergunta. Exemplo: “O uso de anticoncepcional em mulheres entre 15 e 40 anos aumenta o risco de eventos trombóticos? Uma Revisão Sistemática”.

Neste exemplo de pergunta nós contemplamos a população (Mulheres entre 15 e 40 anos), a intervenção ou medicamento (neste caso, o medicamento anticoncepcional e o desfecho (aumento do risco de eventos trombóticos) e o tipo de estudo realizado (a Revisão Sistemática).

Nós falamos mais detalhadamente sobre a elaboração da pergunta de pesquisa porque ela é fundamental para determinar a qualidade do estudo. Por isso, seja especialmente cuidadoso na hora de elaborar a sua pergunta.

2) Busca por revisões prévias na literatura: Para isso você pode utilizar as plataformas de pesquisa disponíveis. As Universidades disponibilizam algumas plataformas para os alunos, é importante você se informar sobre os meios acessíveis para a sua busca. A Biblioteca Cochrane, a Biblioteca Virtual em Saúde e o Center for Reviews and Dissemination (CRD) são as principais plataformas que devem ser buscadas.

Sempre buscar por outras Revisões Sistemáticas com o mesmo tema e se assegurar de que sua pergunta de pesquisa ainda não foi estudada.

- 3) **Elaboração do Protocolo de revisão:** O protocolo é um documento que descreve a metodologia que será utilizada. Deve contemplar os critérios de elegibilidade, as bases de dados que serão pesquisadas, as estratégias de busca que serão aplicadas, o processo de seleção dos artigos (tempo de publicação da pesquisa, quais serão as línguas dos artigos pesquisados) e extração dos dados, o plano de análises estatísticas, desfechos e análise de sensibilidade de interesse. A Colaboração Cochrane disponibiliza um modelo de protocolo no seu software de gerenciamento de revisões (Review Manager), disponível no site da organização.
- 4) **Busca de potenciais estudos elegíveis:** Para isso, devem ser utilizadas bases de dados eletrônicas e bases de dados bibliográficas. A busca deve ser completa, objetiva e reproduzível. Deve-se especificar o período que está sendo contemplado pela busca.

As principais bases de dados eletrônicas para estudos de ECR são: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online / PubMed), EMBASE (Elsevier) e LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe / BVS – Biblioteca Virtual em Saúde).

A busca por estudos não publicados é mais difícil, porém há algumas ferramentas que podem auxiliar, como o site Clinical Trials e o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. É importante pesquisar e monitorar esses trabalhos pois eles podem ser finalizados e publicados durante a elaboração da revisão e acabarem sendo excluídos da análise.

Também é necessário elaborar uma boa estratégia de busca em cada base e registrá-la na metodologia, assim como as datas de acesso. Existem estratégias de busca validadas encontradas no Handbook da Cochrane (disponível no site da Organização).

5) Avaliação da elegibilidade dos estudos: Inicialmente se faz uma triagem inicial lendo-se os títulos e os resumos dos artigos encontrados na busca. Nessa triagem, são descartados os estudos que fogem aos critérios de elegibilidade e os estudos que aparecem em mais de uma base de dados. Essa etapa deve ser realizada por dois revisores de forma independente e depois é feita uma comparação entre as seleções feitas por cada um. Caso haja discordância, se um dos dois revisores consideraram o artigo elegível, ele é passado para a fase seguinte.

Na fase seguinte, todos os estudos que passaram na triagem inicial são lidos de forma mais detalhada (leitura completa), novamente por dois revisores de forma independente. Nesta fase, são estabelecidos os critérios de inclusão através de uma ficha clínica padronizada. Os casos de discordância entre os revisores são resolvidos através de consenso ou de um terceiro revisor.

Ao final deste processo, os artigos que passaram pela segunda fase serão os que comporão a Revisão Sistemática.

6) Extração de dados: É feita também por dois revisores de forma independente e as discordâncias são resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. Nesta etapa também é elaborada uma ficha clínica constando os dados que deverão ser coletados dos estudos. É importante que os revisores estejam treinados e nivelados para que não haja muitas

divergências na coleta. Após a extração dos dados relevantes, eles são organizados em tabelas e analisados.

- 7) Síntese e análise dos dados e da metodologia: Nesta etapa, são feitas tabelas com as características de base dos estudos relevantes e um organograma de fluxo e seleção dos artigos. Também deve-se determinar os parâmetros estatísticos utilizados e, caso a revisão permita uma metanálise, também deve-se determinar as fontes de heterogeneidade presentes. Existe uma série de modelos e métodos para organizar e analisar esses dados e também existem programas para cálculo de metanálise. O melhor método/modelo será escolhido de acordo com o tipo de variável que se quer analisar.
- 8) Redação e publicação: Inclui a elaboração escrita da Revisão respeitando as diretrizes estabelecidas e a publicação. Além da extração, síntese e análise dos dados e da metanálise (quando houver), uma parte importante da redação é a discussão e a conclusão do estudo, as quais devem ser estruturadas (o Handbook da Cochrane possui alguns tópicos que ajudam nessa estruturação) e devem:
 - Contemplar as considerações e implicações da revisão para a prática clínica;
 - Sumarizar os principais achados e possíveis pendências que o estudo não tenha conseguido cumprir;
 - Observar a abrangência e a aplicabilidade do estudo, bem como a qualidade da evidência gerada pela revisão, possíveis vieses na elaboração e concordâncias e discordâncias com outros estudos e revisões sobre o mesmo tema.

É importante estar atento, em todo o decorrer da elaboração, aos principais erros metodológicos que levam às distorções no resultado da pesquisa. São eles: a heterogeneidade, a qual limita a comparação entre os estudos, isto é, a utilização de estudos com metodologias muito distintas impossibilita muitas vezes uma metanálise real e efetiva. A heterogeneidade pode ser calculada estatisticamente e pode servir como indicador de qualidade da RS; o viés de publicação é outro fator que pode distorcer o resultado. Podemos citar como exemplo um laboratório que está financiando um estudo sobre um medicamento X e os testes não apresentaram o resultado desejado. O laboratório, então, decide não publicar o estudo e o mesmo, portanto, não constará na busca. Dessa forma, o resultado da RS não contemplará todos os possíveis dados pesquisados. O que temos, então, é um viés decorrente do fato de serem mais publicados resultados positivos, favoráveis a hipótese testada, do que resultados negativos.

O conhecimento dos vieses é importante não apenas na construção, mas também na análise da qualidade de uma Revisão Sistemática.

QUE CONCLUSÕES ELE PODE ME DAR?

A RS permite solucionar controvérsias entre estudos com estimativas divergentes; aumenta o poder estatístico quando os estudos são inconclusivos; permite a generalização de dados, aumentando a validade externa dos estudos; identifica a necessidade de estudos maiores e definitivos quando a sua metanálise é inconclusiva; responde perguntas que não são abordadas pelos estudos individualmente por permitir uma integração e análise combinada de dados de estudos diferentes. Ela também permite uma análise melhor de subgrupos e diminui o intervalo de confiança

possibilitando uma estimativa mais precisa sobre o efeito de um tratamento (quando analisa ensaios clínicos).

Por fim, a Revisão Sistemática é uma ferramenta poderosa no mundo da Medicina Baseada em Evidências (MBE). Sua construção demanda muita organização, responsabilidade e ética e é por isso que a sua metodologia precisa ser tão rígida, para garantir a qualidade e a veracidade das informações que estão sendo difundidas e influenciando diretamente a prática médica.

CONCLUSÃO

A Revisão Sistemática é, por fim, uma ferramenta fundamental para o exercício da Medicina Baseada em Evidências e é essencial que o profissional da saúde saiba como acontece a sua produção e como avaliar a sua metodologia afim de ser capaz de pautar suas condutas em produções científicas de qualidade.

É claro que este capítulo não esmiuçou o universo vasto da Revisão Sistemática, mas é esperado que tenha cumprido a missão de apresentar ao leitor os pontos principais do tópico em questão, despertando seu interesse e contemplando possíveis dúvidas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. 1ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica**. 1ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 118 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais**

comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 1ª edição. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014. 134 p.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.183-184, mar. 2014. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000100018>.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.775-778, dez. 2014. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000400021>

CAPÍTULO 10

METANÁLISE

Alana Dantas de Melo

Beatriz Aguiar da Silva Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Marília de Almeida Cardoso

O QUE É?

A metanálise consiste em uma abordagem quantitativa na qual é realizada uma combinação de resultados de vários estudos independentes sobre um tema específico. Seu objetivo é integrar resultados de modo a estabelecer uma conclusão sobre determinada pergunta que as revisões sistemáticas escolhidas propõem-se a responder. Nesse sentido, é realizada a escolha dos estudos, bem como, a análise dos critérios de inclusão e exclusão. Após isso, os dados são combinados e se utilizam técnicas estatísticas a fim de gerar um estimador quantitativo do tamanho do efeito e testa-se sua homogeneidade.

Um dos grandes diferenciais da metanálise diz respeito ao fato de permitir o aumento do espaço amostral – para tanto, é necessário garantir a homogeneidade entre os aspectos clínicos e metodológicos dos estudos selecionados. Assim, esses textos são reunidos para análise mediante uma triagem que leva em consideração determinados aspectos – utiliza-se, nesse processo, o acrônimo PICO: Pacientes, Intervenção, Comparação, *Outcomes* (desfechos). Logo, é possível reunir artigos a partir de sua pergunta de pesquisa e fazer uma síntese estatística do conjunto de seus resultados, permitindo obter uma conclusão sobre essa pergunta.

Existem vários tipos de métodos que podem ser utilizados para o cálculo de medidas de efeito em metanálises, sendo definidos, geralmente, pelo tipo de variável e pela heterogeneidade entre os estudos. O efeito fixo se origina da presunção de que há um efeito único entre os estudos, pois eles são homogêneos. O efeito aleatório, por sua vez, é decorrente de estudos heterogêneos: há mais de um efeito entre eles. No caso de variáveis dicotômicas, situação em que se calculam os efeitos por Risco Relativo e Razão de Chances, podem ser usados como efeito fixo os métodos de Mantel-Haenszel, Peto ou da variância geral; por outro lado, quando há efeito aleatório, pode-se utilizar o método DerSimonian-Laird.

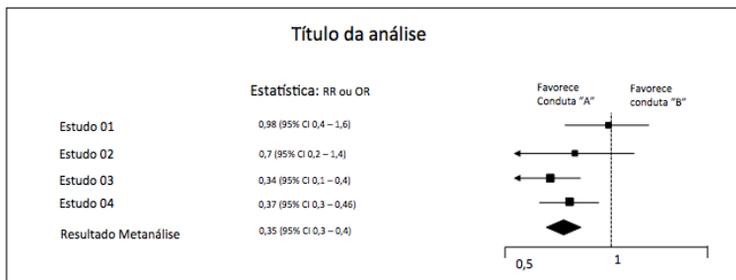
Já para variáveis contínuas, o tamanho do efeito pode ser calculado pela diferença média ponderada (se os estudos apresentarem resultados em mesma escala) ou pela diferença média padronizada (se os estudos apresentam resultados em escalas diferentes). Nesse sentido, pode ser usado o efeito fixo ou aleatório para a combinação dos efeitos individuais no âmbito de variáveis contínuas.

Um outro ponto importante é a representação gráfica das metanálises, geralmente feita por *forest plots*, os quais permitem

reunir todas as informações dos estudos avaliados (especialmente ensaios clínicos controlados e randomizados) e, assim, ser realizada a análise estatística pretendida. Este tipo de representação gráfica permite apresentar visualmente a significância matemática de achados como *Odds Ratio* (resultado de regressões logísticas) ou Risco Relativo (resultado da construção de tabelas de contingência).

O forest plot é composto pelos seguintes elementos (Figura 1):

Figura 1 – Apresentação gráfica de uma metanálise



- **Título:** evidencia a característica que está sendo estudada e a comparação dos atributos dessa característica;
- **Coluna à esquerda:** apresenta os diferentes estudos encontrados na literatura pesquisada que buscavam identificar o risco de determinada característica;
- **Coluna à direita:** apresenta os valores estatísticos de cada estudo, tornando possível a comparação de estudos com características semelhantes e resultados distintos.
- **Reta horizontal principal (abscissa):** apresenta de maneira crescente os riscos relativos comparativos. Dependendo do

risco relativo obtido em cada estudo, a caixa representando esse risco estará mais à direita ou mais à esquerda do gráfico.

- **Reta vertical (reta vertical principal):** normalmente está centralizada no forest plot e representa o risco relativo 1. Ou seja, é a linha que representa riscos iguais.
- **Caixas:** representam, ao mesmo tempo, os riscos relativos de cada estudo (deslocamento horizontal no gráfico) como também a importância estatística de cada estudo (tamanho da caixa). Quanto mais à esquerda a caixa situa-se no gráfico, maior o risco relativo do estudo. Além disso, quanto maior é a caixa, maior a importância do estudo (número de indivíduos estudados) e, portanto, maior o impacto que esse estudo terá na metanálise.
- **Linhas horizontais:** estão sempre juntas às caixas e representam a largura do intervalo de confiança. Ou seja, quanto maior for o intervalo de confiança (distância entre os limites inferior e superior) maior será a linha que acompanha as caixas. Se a linha que representa o intervalo de confiança cruzar a reta vertical principal (risco relativo 1), não haverá valor p significativo.
- **Losango:** representa o resultado final da metanálise. Resultado da computação ponderal da análise global de todos os estudos representados no forest plot. Quanto maior a caixa que representa o estudo, maior impacto esse estudo terá sobre o losango resultante da metanálise.

Ao analisar uma metanálise, é importante atentar para a heterogeneidade: esse tipo de estudo permite simular a repetição de experimentos, utilizando estudos já existentes na literatura. Ao realizar esse processo, avalia-se a heterogeneidade entre esses

artigos ao observar se os resultados se repetem. Nesse caso, quando há congruência entre eles, pode-se inferir que os resultados não decorreram do acaso. Assim, a heterogeneidade, representada por I^2 , indica o percentual da variação do resultado entre os estudos que ultrapassa o efeito do acaso – decorre, portanto, de diferenças reais entre eles (que são denominadas de discordâncias verdadeiras).

É válido destacar que, quanto maior o tamanho amostral dos estudos, mais fácil será detectar heterogeneidade, pois, por serem estudos mais precisos, o efeito do acaso se reduz e eventuais diferenças tendem a ser mais aparentes. O valor de I^2 deve ser inferior a 40% para que os estudos sejam compilados; aceita-se a compilação com valores entre 40% e 60%; porém, quando I^2 é superior 60%, a compilação torna-se problemática.

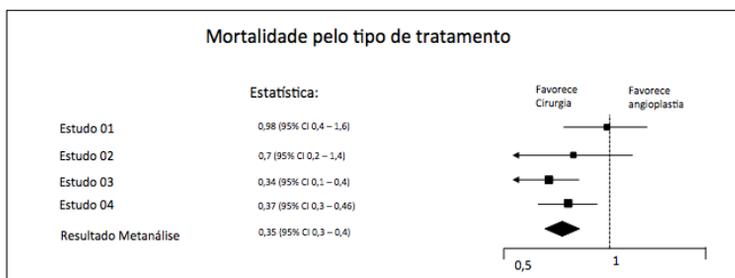
Além disso, é imprescindível observar a estimativa sumária (resultante da compilação dos diferentes trabalhos) a qual é simbolizada pelo diamante (losango) no forest plot. A estimativa sumária é a medida que resulta da compilação entre os estudos, podendo ser compreendida como uma média ponderada. Nessa perspectiva, quanto mais preciso for o estudo, mais peso ele apresentará no resultado da metanálise. Dessa forma, estudos maiores (com estreitos intervalos de confiança) tendem a apresentar mais influência no resultado final do que estudos pequenos. A estimativa pontual do resultado de cada estudo é representado por um quadrado e seu tamanho representa o peso que cada estudo possui na estimativa sumária.

É importante destacar ainda que o intervalo de confiança da medida sumária (o diamante do gráfico) é sempre mais estreito do que o intervalo de confiança dos trabalhos individuais. Por isso é mais provável que a significância estatística seja alcançada ao serem compilados os resultados dos estudos, pois os intervalos

de confiança tornam-se mais estreitos. Sobre o diamante, o comprimento dele representa o intervalo de confiança, enquanto a medida pontual é representada pelo centro do diamante.

Um exemplo de metanálise foi realizado a partir da revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados que compararam cirurgia de revascularização miocárdica versus intervenção coronária percutânea (“angioplastia”) – Figura 2. A metanálise (compilação estatística dos dados) evidenciou que a cirurgia é superior à angioplastia no que diz respeito à prevenção de morte, infarto e controle de sintomas.

Figura 2 – Apresentação de uma metanálise comparando o desfecho mortalidade com duas intervenções diferentes (Cirurgia e angioplastia)



Ao analisar o estudo, percebe-se que I^2 é nulo, logo os estudos não apresentam heterogeneidade quanto ao impacto dos tipos de tratamentos no desfecho – não há discordância real entre os estudos, portanto, essa discordância é proveniente do acaso. Pelo *forest plot*, observa-se que dois estudos apontam a cirurgia como melhor escolha de tratamento; já os outros dois evidenciam resultados semelhantes entre os dois tratamentos. Contudo, é válido ressaltar que os dois referidos estudos apresentam grandes intervalos de confiança (imprecisos), podendo a discordância

por eles apresentada ser oriunda do acaso. Logo, é válido inferir que a análise da totalidade das evidências reforça o conceito de que pacientes operados apresentam menor mortalidade do que pacientes submetidos à angioplastia.

CONCLUSÃO

A metanálise apresenta, portanto, a vantagem de resumir e condensar os resultados de vários estudos em um indicador de efeito. Esse tipo de texto representa uma importante ferramenta da Medicina Baseada em Evidências, principalmente, quando não há ensaios clínicos de tamanho suficiente para provar a eficácia terapêutica de um método.

Nesse contexto, é comum utilizar metanálises de ensaios clínicos pequenos ou médios com o intuito de responder questões, podendo haver certa equivalência com o poder estatístico de grandes ensaios clínicos. Contudo, é imprescindível ressaltar que, embora as metanálises sejam de grande valor científico, a qualidade de sua conclusão depende da qualidade metodológica dos estudos individuais utilizados e são os grandes ensaios clínicos que apresentam poder estatístico adequado para responder as questões de interesse.

REFERÊNCIAS

BAENA, C. P. Revisão sistemática e metanálise: padrão ouro de evidência?

Rev. Med. UFPR 1(2):71-74. Abr/Jun 2014.

CORREIA, L. C. Meta-Realidade: revascularização cirúrgica é melhor do que percutânea. **Blog de Medicina Baseada em Evidências**. Disponível em: < <http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/2014/03/meta-realidade-revascularizacao.html>>. Acesso em: 03 ago 2017.

METANÁLISE

MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p. 441-2.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. **Metanálise: um guia prático**. Rev HCPA, 30 (4), p. 436-47, 2010.

SANTOS, E. J. F.; CUNHA, M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. **Millenium**, 44, p. 85-98, jan.-jun. 2013.

CAPÍTULO 11

HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Letícia Goes da Silva

Pedro Henrique Almeida Fraiman

Como veremos adiante, a *era digital* trouxe um crescimento exponencial no acesso às informações científicas. No entanto, podemos questionar: uma notícia publicada numa revista *Caras* tem a mesma relevância que uma revista publicada no *New England Journal of Medicine (NEJM)*? Ou, até mesmo, um **Ensaio Clínico Randomizado** publicado no *Journal of American Medical Association (JAMA)* tem a mesma importância de um **Estudo Transversal** publicado no NEJM – ambas duas revistas de **alto fator de impacto**?

Frequentemente, nos deparamos com a clássica imagem, que também está presente neste capítulo logo abaixo, de uma pirâmide que sobrepõe os vários tipos de estudos e expõe uma hierarquia entre eles. A mensagem oculta por trás desta pirâmide

é a seguinte: quanto mais ao topo da pirâmide, menor a chance de vieses nestes estudos.

Figura 1 – Pirâmide do nível de evidências. RS ECR: Revisão Sistemática de ensaios clínicos randomizados



No topo desta clássica pirâmide, temos as Revisões Sistemáticas, com ou sem metanálises, de Ensaios Clínicos Randomizados. Como vemos, esta é uma fonte secundária de dados, capaz de agregar de maneira sistematizada informações de vários estudos e trazer uma informação de consenso. No entanto, mais atentamente analisando, surge o questionamento: “e, caso os estudos selecionados na revisão e metanálise representem apenas uma determinada realidade? Ou pior, sejam de baixa qualidade? Não seria então uma evidência de baixo nível?”. Se essa pergunta permeou sua mente ao ver essa pirâmide, você está se colocando bem posicionado no meio da Medicina Baseada em Evidências! Justamente, é preciso considerar não apenas o **tipo e desenho** de um estudo para considerar sua qualidade como fonte de informação,

porém uma leitura cuidadosa e criteriosa para inserí-lo em sua prática clínica. Na vida real, esta é uma *cilada* comum que nos deparemos aos pormos de frente dois estudos diferentes e sermos interpelados sobre a qualidade de um estudo por ele ser um *Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego*, esta sendo uma condição *sine qua non* para a qualidade.

Entretanto, ocorre que não podemos negar que, realmente, a pirâmide é um excelente recurso didático, pois representa justamente a ideia da redução de viéses ao avançarmos para seu topo, seja com a randomização, seja com a individualização com o tipo de estudo, o *cegamento* dos pesquisadores. Isso realmente faz com que progressivamente a força da evidência seja aumentada.

Além dos pontos acima citados, outro ponto importante a ser considerado é o fator de impacto da publicação que representa um número que reflete a quantidade de citações dos artigos científicos publicados em um determinado periódico. Revistas de maior fator de impacto, em geral, possuem processos mais rigorosos de revisão e seleção dos artigos a serem publicados. Mas, nem mesmo esse índice é isento de falhas, visto a possibilidade de realização da prática inadequada de *citações cruzadas* (*em inglês, citation stacking*) entre periódicos, elevando artificialmente esse índice. Existem artigos de qualidade muito baixa no New England Journal of Medicine, a principal revista médica mundial, e artigos semelhantes de altíssima qualidade em revistas de menor expressão.

CONCLUSÃO

A mensagem fundamental que deve ser fixada ao final da leitura deste capítulo e, por fim, do livro é que não adianta meramente classificar uma evidência como de boa qualidade analisando isoladamente e exclusivamente o fator de impacto da

revista e o tipo de estudo a ser analisado: **os níveis de evidência não produzem recomendações clínicas, mas a escolha de uma evidência até chegar na prática clínica merece uma análise pormenorizada e individualizada.**

REFERÊNCIAS

GUYATT. G. H, OXMAN. A. D, KUNZ. R, FALCK-YTTER. Y, VIST. G. E, et al. Going from evidence to recommendations. **BMJ**. 2008 May 10;336(7652):1049-51.

HOWICK, J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. **Oxford**: Wiley-Blackwell; 2011.

LACCHETTI. C, IOANNIDIS. J. P, GUYATT. G. Surprising results of randomized, controlled trials. In: Guyatt G, Rennie D, editors. The Users' Guides to the Medical Literature: A **Manual for Evidence-Based Clinical Practice**. Chicago, IL: AMA Publications; 2002.

PACKER. M. Are Meta-analyses a Form of Medical Fake News? **Circulation** 2017; 136:2097-2099.

CAPÍTULO 12

DIRETRIZES

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Frederico Galvani Harckbart Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Yasmin de Medeiros Carvalho

O QUE SÃO?

No dia a dia do médico, diversas escolhas precisam ser realizadas: desde o tratamento medicamentoso adequado para uma simples faringite, até a difícil decisão de iniciar cuidados paliativos em um paciente com câncer em estágio avançado. Para isso, o profissional precisa ter uma base sólida de conhecimento prévio que seja pautada em evidências científicas, garantindo que a decisão tomada seja aquela com maior probabilidade de haver sucesso no cuidado.

Uma guideline (diretriz, na língua portuguesa) pode ser definida como “norma, indicação ou instrução que serve orientação”. No âmbito da medicina, corresponde a um documento produzido a

partir dos resultados de diversas pesquisas científicas e análise de uma banca de especialistas, que visa a orientar condutas da prática médica. Tais pesquisas são selecionadas dentre muitas outras, buscando-se apenas aquelas que tenham uma maior confiabilidade e sejam mais atualizadas, para que assim se construa uma diretriz compatível com o conhecimento científico do tempo em que ela é escrita. Vale ressaltar que esses protocolos são renovados periodicamente, para que haja a inclusão, retificação ou exclusão de determinadas orientações, com a finalidade de acompanhar as atualizações da ciência.

As diretrizes têm um amplo campo de atuação, havendo a possibilidade de abordarem como tema uma determinada patologia, uma certa área de atuação ou um procedimento, seja ele clínico ou cirúrgico. As publicações da Sociedade Brasileira de Cardiologia demonstram muito bem esse fato: em 2014, lançou a Diretriz de Doença Coronária Estável (uma patologia) e a II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular (exames de imagem). Exemplo complementar é a Diretriz em Cardiologia do Esporte e do Exercício (uma área de atuação), lançada em 2013. Portanto, são muitos – porém não todos – os campos da medicina cuja prática encontra suporte nas mais variadas guidelines, tendo o médico muitas vezes um grande auxílio em seu trabalho devido a elas.

São geralmente compostas por: classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação utilizados na diretriz (explicado mais à frente), revisão sobre o tema, considerações epidemiológicas, abordagem sobre critérios diagnósticos, condutas recomendadas para cada caso, instruções para a realização de um procedimento, entre outros.

PRODUÇÃO

As diretrizes não possuem uma única fonte de produção e não respeitam a um modelo fixo, podendo ter diferentes aparências e formas de abordagem do assunto, a depender das preferências dos autores. Dentre as instituições responsáveis por redigi-las, algumas ganham destaque no contexto nacional: o Conselho Federal de Medicina, o Ministério da Saúde, as sociedades médicas brasileiras (que dizem respeito às especialidades e campos de atuação) e a Associação Médica Brasileira.

No que diz respeito à produção estrangeira de guidelines, existem outras instituições nacionais de cada país que assumem essa responsabilidade. Assim, acabam sendo produzidas diferentes diretrizes sobre um mesmo assunto e em alguns pontos elas são discordantes em suas recomendações para o manejo do paciente, nos critérios diagnósticos e nas instruções para a realização de determinado procedimento. Isso acontece porque existe uma série de diferenças entre os países que influenciam em tais orientações, como: as características biológicas da população, sua cultura e costumes, a estrutura e condições do sistema de saúde, a situação financeira do Estado e, em especial, a epidemiologia das patologias.

Devido a essa série de variáveis, os médicos, geralmente, utilizam as diretrizes nacionais para embasar a sua prática. Entretanto, o uso de guidelines estrangeiras não é rara e pode ser muito útil ao profissional, especialmente quando essas encontram-se mais atualizadas do que as do país de origem. Vale ressaltar que também existem organizações mundiais que produzem diretrizes médicas, fazendo com que elas sejam utilizadas até mesmo em diferentes continentes. Nesse contexto, ganha destaque a Organização Mundial de Saúde (OMS), que enfoca as doenças mais comuns em países de terceiro mundo e de populações negligenciadas.

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Em muitas diretrizes, há, no início, uma breve abordagem sobre os diferentes níveis de evidência e graus de recomendação que as informações do corpo do texto podem ter. Essas classificações servem para determinar o nível de confiabilidade daquilo que a diretriz orienta e a forma de classificar varia para cada uma, fazendo-se necessárias essas considerações.

Primeiramente, vale destacar a diferença entre esses dois atributos. Enquanto o grau de recomendação diz respeito à concordância (ou discordância) de opiniões dentro da bancada avaliadora do guideline, o nível de evidência diz respeito à qualidade dos estudos nos quais tais especialistas pautaram suas opiniões. Sendo assim, são duas variáveis que, sozinhas, não seriam tão relevantes.

Se determinada afirmação de uma diretriz tem alto grau de recomendação, porém baixo nível de evidência, significa que apesar de grande parte dos especialistas concordarem com o que foi afirmado, eles basearam-se em estudos de pouca confiabilidade, como um relato de caso. Talvez, se fossem feitos ensaios clínicos sobre o mesmo objeto de pesquisa, aquela parte da diretriz passaria a não ser mais tida como verdade. Já uma afirmação com nível de evidência A e grau III de recomendação indica que os estudos científicos utilizados como base têm grande qualidade e os seus resultados constata o contrário do que se afirmou.

Vejamos a seguir as tabelas que classificam as duas variáveis:

Tabela 1 – Demonstração dos níveis de evidência

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	
A	Múltiplos ensaios clínicos controlados, randomizados.
B	Um único estudo clínico controlado aleatorizado, estudos clínicos não randomizados ou estudos observacionais bem desenhados
C	Série ou relatos de casos

Tabela 2 – Demonstração dos graus de recomendação

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	
I	Existe consenso a favor da indicação
IIa	Existe divergência, mas a maioria aprova
IIb	Existe divergência e divisão de opiniões
III	Não se recomenda

RESPALDO JURÍDICO

O médico de hoje em dia passa por muitas dificuldades no que diz respeito ao enfrentamento de processos judiciais. Uma estatística recente apontou que entre 2010 e 2014 o Superior Tribunal de Justiça (STJ) viu o número de processos por erro médico aumentar em 140% no Brasil. Sendo assim, o profissional precisa estar o mais capacitado possível e munido de justificativas sólidas para suas condutas.

Nesse contexto, as guidelines assumem um papel muito importante. Isso porque, através de seu notável embasamento científico, permite que o médico tenha uma fonte segura de informação. Além disso, garante que, mesmo se a primeira conduta

tomada não for a mais adequada e trazer danos ao paciente, ela possui uma motivação coerente. As diretrizes por si só já têm um valor muito alto como evidências a serem apresentadas numa audiência judicial, dando crédito às atitudes médicas.

CONCLUSÃO

As diretrizes são extremamente importantes no sentido de padronizar a prática médica utilizando-se de evidências científicas atualizadas. Assim, buscam garantir a melhor assistência possível aos pacientes, com maiores chances de haver sucesso no processo terapêutico. Apesar disso, vale ressaltar que o médico não deve se sentir “engessado” pelas diretrizes, mas sim tomá-las como um guia.

A medicina é uma área que requer raciocínio e estudo constante de seus profissionais, tendo eles a liberdade para realizar as condutas que julguem mais adequadas para seus pacientes individuais. A experiência clínica também é relevante para as decisões a serem tomadas, além de, nas diretrizes, não constarem sempre as evidências mais atuais ou que digam respeito a todos os tipos possíveis de pacientes a serem consultados pelo médico.

REFERÊNCIAS

DIRETRIZ, em **Dicionário Priberam da Língua Portuguesa** [em linha], 2008-2017. Disponível em: <<http://www.priberam.pt/dlpo/diretriz>>. Acesso em: 21 jul. 2016.

ROTHBARTH, R. Indenizações por erro médico - uma epidemia previsível. **Blog Academia Médica**. Disponível em: <<https://academiamedica.com.br/indenizacoes-por-erro-medico-uma-epidemia-previsivel/>>. Acesso em: 26 de julho de 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consensos / Diretrizes. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes.asp>>. Acesso em: 25 jul. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 26 jul. 2016.

SPOSITO, A. C. et al. **IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007000700002>. Acesso em: 8 ago. 2017.

MÓDULO 2

CAPÍTULO 13 ANÁLISES ESTATÍSTICAS, 133

DISTRIBUIÇÃO NORMAL

RISCO X CHANCES

TESTE DE ODDS RATIO

TESTE DE RISCO RELATIVO

TESTE T DE STUDENT

ANOVA

CORRELAÇÃO

REGRESSÃO

CAPÍTULO 13

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Beatriz Aguiar da Silva Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Ítalo Medeiros de Azevedo

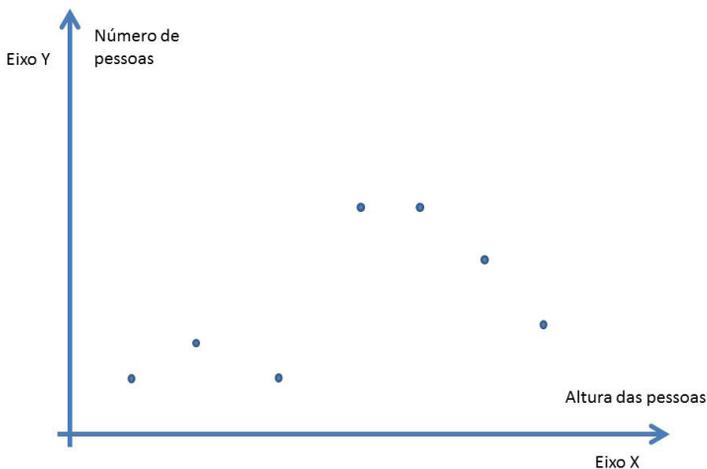
DISTRIBUIÇÃO NORMAL

O QUE É?

A *distribuição* é o espalhamento das variáveis por um gráfico cartesiano (com eixo X e eixo y) cujos tipos e formas podem ser vários. Uma das formas muito utilizada na bioestatística é a DISTRIBUIÇÃO NORMAL.

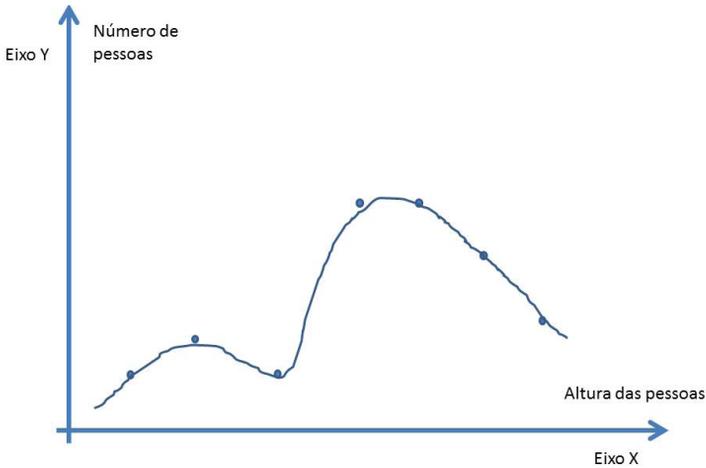
Por exemplo:

Figura 1 – Distribuição de dados em um gráfico de frequência por altura



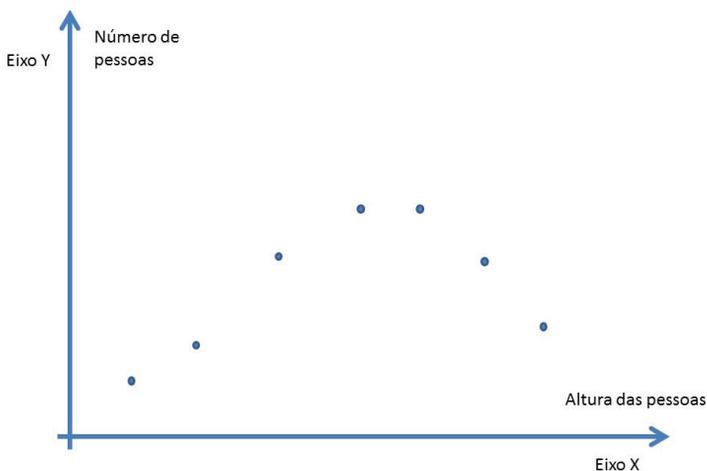
No gráfico acima, coletamos a altura dos alunos de uma sala de aula e colocamos em um gráfico de altura das pessoas (eixo x) pelo número de pessoas (eixo y). Dessa forma, percebemos que existem poucas pessoas muito baixas e a maioria é mais alta. Se nós tentássemos representar esses pontos através de uma curva, formaríamos algo semelhante à imagem abaixo.

Figura 2 – Distribuição de dados de variável número de pessoas por altura com delimitação da curva representante



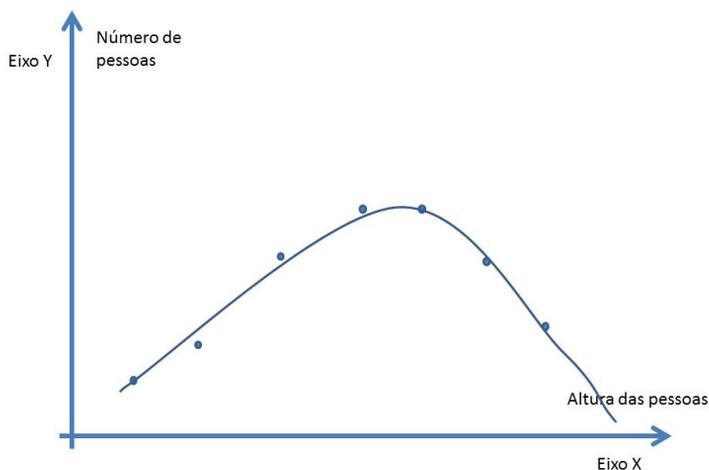
Essa curva deve ser o centro de nossas atenções, pois é reconhecendo um tipo específico de forma que poderemos dar o diagnóstico de “Curva Normal” (Distribuição Normal). Para isso, precisamos saber que a normalidade requer sempre poucas pessoas nos extremos e muitas no meio. Vamos observar o exemplo abaixo:

Figura 3 – Outra distribuição de variável número de pessoas pela suas respectivas alturas



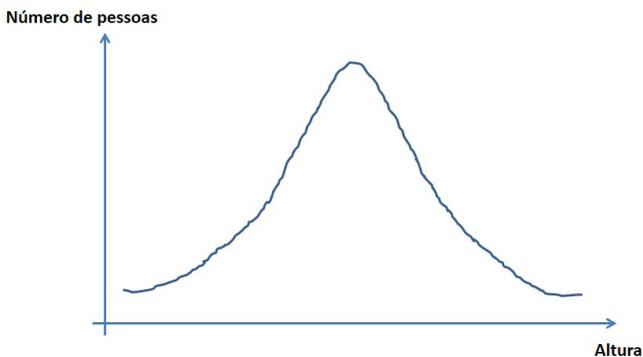
Na imagem acima, vemos mais uma vez uma distribuição da altura das pessoas (eixo x) pelo número de pessoas com tal altura (eixo y). Dessa vez, entretanto, percebe-se que há poucos casos de pessoas muito baixas e muito altas, pois a maioria das pessoas tem uma altura intermediária. Ao desenhar a curva que representa essa NORMALIDADE, observamos:

Figura 4 – Demonstração da curva sobre a distribuição de frequência por altura de indivíduos analisados



Acima, vemos uma curva que tende a normalidade: uma forma alta no centro e baixa nas extremidades, tendendo a simetria. Essa imagem representa uma Distribuição Normal (Curva Normal) – ou melhor, uma apresentação NORMAL dos dados coletados. Observemos uma representação padrão de Curva Normal abaixo.

Figura 5 – Representação esquemática de uma distribuição normal

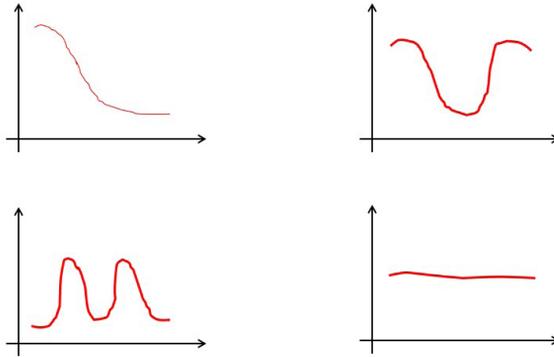


CABEÇA PENSANTE 01

Vamos lembrar da época da escola! Sempre haviam aqueles poucos alunos que tiravam 9-10 em todas as provas, sempre havia outros poucos alunos que sempre tiravam notas vermelhas. Entretanto, a grande maioria da turma tirava notas médias, entre 7-8 e, isso, além de ser normal, representa uma **DISTRIBUIÇÃO NORMAL!**

Para finalizar, veremos alguns exemplos de curvas **NÃO NORMAIS:**

Figura 6 – Várias representações esquemáticas de distribuições não normais

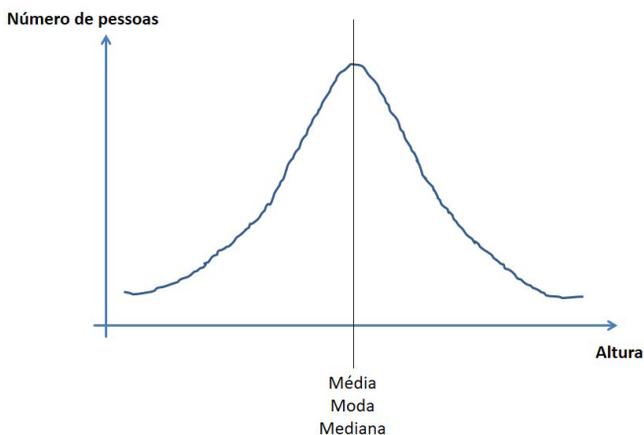


PARA QUE SERVE?

A Distribuição é uma forma de representação de dados em um gráfico, que pode ser do tipo anormal ou normal. A grande importância da normalidade é seu auxílio na realização de várias análises estatísticas, visto que uma Distribuição Normal tem dados mais previsíveis e, por isso, podemos entender melhor o que as variáveis estão nos dizendo.

Além disso, existe mais um aspecto importante do reconhecimento do tipo de curva (NORMAL ou ANORMAL): a escolha de qual análise descritiva (Média ou Mediana) é a mais fiel à realidade (a que deve ser usada). Vamos entender o porquê:

Figura 7 – Demonstração esquemática de uma distribuição normal com marcação da média, moda e mediana



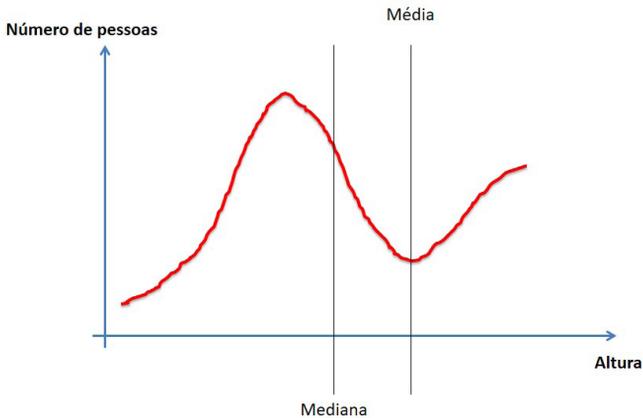
Na imagem acima, observamos uma Distribuição Normal da altura das pessoas (eixo x) pelo número de pessoas com essa altura (eixo y). Perceba que, se há um número igual de pessoas baixas e altas, tanto a Média como a Mediana estarão no mesmo lugar. Dessa forma, a altura que representa de forma mais fiel a “altura média” das pessoas pode ser tanto a Média como a Mediana.

MÉDIA: É resultante da soma do total de termos (variáveis) coletadas dividido pelo número de termos.

MEDIANA: É caracterizado pelo valor que consegue dividir uma sequência ordenada (do maior para menor) de termos ou variáveis pela metade, isto é, metade dos termos ficará antes da mediana e a outra metade após na sequência ordenada.

Vejamos agora uma distribuição ANORMAL:

Figura 8 – Representação de uma distribuição anormal com marcação de mediana e média



Se imaginarmos que, naquela mesma sala, chegaram alguns jogadores de basquete muito altos, haverá um deslocamento da Média (soma das alturas dividido pelo número de pessoas) para cima, enquanto a Mediana permanece no mesmo lugar (na realidade desloca apenas um pouco). Então, preste atenção ao gráfico e pense: qual dessas medidas representa, de forma mais fiel, a altura que a maioria das pessoas tem? SIM, é a Mediana.

Vamos reforçar: a Média é uma medida descritiva muito conhecida, mas que tem o problema de ser muito influenciada pelos extremos, enquanto a Mediana não é influenciada pelos extremos – sendo um melhor indicador da realidade da população estudada em uma situação de DISTRIBUIÇÃO ANORMAL.

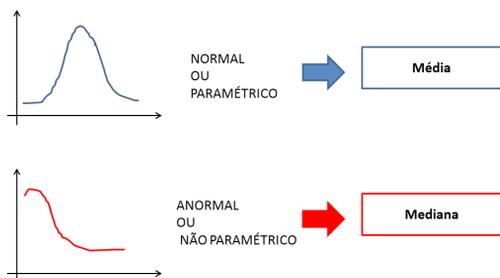
CABEÇA PENSANTE 02

Imagine que calculamos o Produto Interno Bruto (PIB) por habitantes de uma favela e deu 1400 reais por pessoa. Imaginemos, também, que Bill Gates resolve se mudar para morar nessa favela. Isso fará com que o PIB por habitantes passe para 2 milhões de reais por pessoa, já que o PIB por habitantes é calculado pela Média de todas as rendas dividida pelo número de habitantes. Pense agora: qual valor descreve melhor o salário que a maioria das pessoas da favela ganha? Não é a Média de 2 milhões, mas sim, os 1400 reais (Mediana).

Fixe o conceito com a imagem abaixo:

Figura 9 – Apresentação resumida de uma distribuição normal e outra anormal

Dica PRÁTICA!!!



Agora que já entendemos um pouco sobre as distribuições vamos compreender algumas análises e transformar os números em informações!

TESTE DE QUI-QUADRADO

O QUE É?

É um teste usado para avaliar se há associação entre duas variáveis qualitativas, isto é, esse teste vai informar se uma variável X se relaciona com uma variável Y – mas, para isso, X e Y devem ser qualitativas (sexo, sim ou não, etc.) e, normalmente, com duas possibilidades (homem ou mulher; morto ou vivo; fuma ou não fuma).

PARA QUE SERVE?

Um exemplo para melhor entender: “será que fumar está relacionado com ter câncer de pulmão?”. Perceba que *fumar* e *câncer* são duas variáveis qualitativas que tem apenas duas opções (fumante ou não fumante e com câncer ou sem câncer); assim, podemos usar do teste Qui² para avaliar se o ato de fumar influencia ou não o fato das pessoas terem – ou não – câncer de pulmão.

ATENÇÃO: o Qui² não informa intensidade de associação (quantas vezes mais risco/chance um fumante tem de ter câncer de pulmão). Ele apenas afirma se há ou não associação (relação) entre as variáveis.

Vamos lembrar da pergunta que fizemos ao teste Qui²: “Fumar se relaciona (está associado) com ter câncer de pulmão?”. Para esta pergunta há duas possíveis respostas: Sim ou Não. Vejamos o esquema abaixo:

Figura 10 – Representação esquemática da pergunta do Qui² com suas possíveis respostas

A pergunta:

Fumar se relaciona com ter câncer de pulmão?

Respostas:

H0: Hipótese nula (NÃO HÁ ASSOCIAÇÃO)

- H0 sempre ganha quando: $P > 0,05$

H1: Hipótese alternativa (HÁ ASSOCIAÇÃO)

- H1 sempre ganha quando: $P < 0,05$

Vamos reforçar o que vemos no esquema acima: para que a resposta da pergunta seja SIM, a Hipótese H1 (também chamada de hipótese alternativa) é a vencedora do Qui², e isso só ocorre quando o valor de $p < 0,05$ no teste. Por outro lado, para que a resposta seja NÃO, A Hipótese H0 (também chamada de hipótese nula) é a vencedora do Qui² e isso só ocorre quando o valor de $p > 0,05$ no teste.

CABEÇA PENSANTE 03

O p-valor é um conceito que apesar de ser muito difundido e utilizado ainda gera muitas confusões em sua conceituação. Na realidade ele indica a probabilidade de obter uma resposta igual ou mais extrema que a hipótese nula, percebe que ela não caracteriza nada sobre a hipótese alternativa, por isso o p-valor está apenas relacionado ao descarte ou não da possibilidade da hipótese nula como a verdadeira. Para fins educativos iremos trazer uma forma simplificada e prática de uso do p-valor para a interpretação.

Adicionando alguns números para melhor compreender:

Figura 11 – Representação esquemática da distribuição dos dados

Calculando...

	CÂNCER	Sem Câncer
Fuma	647	622
Não Fuma	12	27

Na tabela acima idealizamos a descrição numérica de pessoas que fumam e tiveram câncer de pulmão (647), que fumam e não tiveram câncer de pulmão (622), pessoas que não fumam e tiveram câncer de pulmão (12) e de pessoas que não fumam e não tiveram câncer de pulmão (27).

Vamos agora fazer o teste de Qui² e entender o resultado:

PEARSON CHI-SQUARE -> SIGNIFICÂNCIA = 0,000

Com o resultado fica fácil notar que o valor de p é 0,000! E esse número é menor que 0,05! Agora, vamos lembrar que para a H1 ser a vencedora o p deve ser menor 0,05 ($p < 0,05$), assim, o teste de Qui² nos informa: a hipótese H1 é a vencedora.

Além disso, vale lembrar também: a H1 é a resposta “SIM” para a pergunta “fumar está associado a ter câncer de pulmão?”. Logo, a resposta para essa pergunta é: Sim, fumar está associado a ter câncer de pulmão.

Vamos sistematizar:

Fumar está associado a ter câncer de pulmão?

Sim! Se H1 for a vencedora ($p < 0.05$)

Não! Se H0 for a vencedora ($p > 0.05$)

Agora, generalizando:

A variável X está associada a variável Y?

Sim! Se H1 for a vencedora ($p < 0.05$)

Não! Se H0 for a vencedora ($p > 0.05$)

CABEÇA PENSANTE 04

O fato do resultado do Qui² ter sido 0,000 não quer dizer que $p = 0$! Na realidade, o computador só irá mostrar o número de casas decimais que for pedido – no exemplo, 3 casas decimais – assim, se fossem 5 casas decimais, o p seria 0,00003 cujo valor é diferente de 0 (zero).

CABEÇA PENSANTE 05

Existe muito mais por trás do Qui²! No exemplo mostrado acima, todos os quatro valores (aqueles dentro do quadrado) são maiores que 10 e, por isso, escolhemos o valor indicado pela seta (Pearson Qui-Square). Entretanto, se houvesse algum valor menor que 10, teríamos que usar o *Fisher's Exact Test*. Não se preocupe, nos artigos o autor já faz a escolha do tipo de teste correto para as condições específicas da análise. Assim, caberá ao leitor se dedicar na interpretação do valor estatístico encontrado.

RISCO X CHANCES

O QUE É?

A estatística nos fornece uma grande quantidade de informações interessantes para nosso uso, dentre elas, podemos citar as análises de “risco” e de “chance” – facilmente confundidas, como se carregassem a mesma informação. Entretanto, esses dois conceitos tem suas peculiaridades, que devem estar bem claras para todos os leitores de dados e artigos.

Vamos agora construir o conceito de risco e de chance para que, em seus capítulos específicos, possamos criar as perguntas e respostas estatísticas.

CONSTRUINDO UM MODELO

Para entender melhor a distinção entre esses conceitos, vamos construir uma tabela que exemplifique as diversas utilidades dessas análises:

Figura 12 – Representação esquemática de uma tabela de contingência

	Ocorrência do defecho	Sem defecho
	D+	D-
Com exposição	E+ a	b
Sem exposição	E- c	d

É importante notar: a imagem acima traz as mesmas informações utilizadas no teste de Qui² quando mostramos um exemplo da associação entre o tabagismo e o câncer de pulmão. Reveja o exemplo abaixo:

Figura 13 – Repete-se a representação da distribuição dos dados dentro do esquema já citado

Calculando...

	CÂNCER	Sem Câncer
Fuma	647	622
Não Fuma	12	27

Dessa forma, o que construímos foi um modelo sistematizado que poderá abranger um variado número de pesquisas. Entenderemos que o D (desfecho) pode estar presente (+) ou ausente (-) tanto para as pessoas expostas (E+), quanto para os que não sofreram a exposição estudada (E-).

Qual seria, assim, o “risco” das pessoas expostas (E+) desenvolverem o desfecho estudado (D+)?

CABEÇA PENSANTE 06

Vamos lembrar um pouco de probabilidade: quando jogamos uma moeda qualquer, sabemos que a probabilidade de cair “cara” é de 50%, assim como a probabilidade de cair “coroa”. Ou seja, o risco de dar cara é de $\frac{1}{2} = 0,5$. Como chegamos a isso?

Figura 14 – Fórmula do cálculo de risco

Risco

$$\text{Probabilidade} = \frac{\text{Número de casos favoráveis (Desfecho)}}{\text{Número de casos possíveis}}$$

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de caras em uma moeda}}{\text{N}^\circ \text{ de casos possíveis}} = \frac{1}{2}$$

Agora que lembramos como calculamos a probabilidade (risco) de algo ocorrer, vamos sistematizar pela nossa tabela:

Figura 15 – Resumo dos cálculos de risco

	Ocorrência do desfecho D+	Sem desfecho D-
Com exposição E+	a	b
Sem exposição E-	c	d

Risco dos expostos terem a doença:

$$\frac{\text{Todos com doença (D+) e expostos (E+)}}{\text{Todos os expostos (E+)}} = \frac{\mathbf{a}}{\mathbf{a + b}}$$

Risco dos NÃO expostos terem a doença:

$$\frac{\text{Todos com doença (D+) e não expostos (E-)}}{\text{Todos os NÃO expostos (E-)}} = \frac{\mathbf{c}}{\mathbf{c + d}}$$

Logo, temos que o risco das pessoas expostas (E+) terem o desfecho (D+) será o resultado da razão de “a” sobre a soma de todos os expostos (a+b). Dessas análises de risco podemos ainda construir o famoso Risco Relativo (RR), que informa o quão impactante é a exposição para a ocorrência de algum desfecho.

O cálculo do risco relativo é muito simples e será demonstrado abaixo:

Figura 16 – Demonstração do cálculo de risco relativo

Risco dos expostos terem a doença:

$$\frac{\text{Todos com doença (D+) e expostos (E+)}}{\text{Todos os expostos (E+)}} = \frac{a}{a + b}$$

Risco dos NÃO expostos terem a doença:

$$\frac{\text{Todos com doença (D+) e não expostos (E-)}}{\text{Todos os NÃO expostos (E-)}} = \frac{c}{c + d}$$

$$\text{RR} = \frac{\frac{a}{a + b}}{\frac{c}{c + d}}$$

Para a construção do risco relativo fazemos uma razão entre o risco dos expostos (E+) terem o desfecho (D+) e o risco dos não expostos (E-) terem o desfecho (D+). Assim, esse resultado será capaz de fornecer mais informações sobre a exposição. Iremos comentar e interpretar o Risco Relativo nos próximos capítulos.

Agora que já entendemos a construção do risco (probabilidade) de um evento ocorrer, vamos estudar um pouco sobre as “chances” de algum evento ocorrer.

CABEÇA PENSANTE 07

Um dos pontos principais deste capítulo é informar que “risco” e “chance” não são a mesma coisa.

A chance de que algum evento ocorra depende de dois pontos:

A) da probabilidade dos expostos (E+) terem o desfecho (D+)

B) da probabilidade dos expostos (E+) NÃO terem o desfecho (D+)

Assim, o cálculo e a conclusão trazida pela “chance” acaba se diferenciando do “risco”. Vamos sistematizar:

Figura 17 – Fórmula para cálculo de chance de ocorrer um desfecho

Chance

$$\text{Chance} = \frac{\text{Probabilidade}}{1 - \text{Probabilidade}}$$

Chance de desfecho no grupo exposto:

$$\frac{\text{Probabilidade dos expostos terem desfecho}}{\text{Probabilidade dos expostos NÃO terem desfecho}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{b}{a+b}}$$

$$= \frac{a}{b}$$

Além disso, da mesma forma que calculamos a chance de ocorrer desfecho (D+) nos indivíduos que foram expostos (E+), também, podemos calcular a chance de ocorrer desfecho (D+) nos NÃO exposto (E-), veja:

Figura 18 – Fórmula para cálculo de uma chance de não ocorrer um desfecho

Chance

$$\text{Chance} = \frac{\text{Probabilidade}}{1 - \text{Probabilidade}}$$

Chance de desfecho no grupo NÃO exposto:

$$\frac{\text{Probabilidade dos NÃO expostos terem desfecho}}{\text{Probabilidade dos NÃO expostos NÃO terem desfecho}} = \frac{\frac{c}{c + d}}{\frac{d}{c + d}}$$

$$= \frac{c}{d}$$

Por fim, agora que já sabemos calcular uma “chance”, podemos definir também a razão de chances (*odds ratio*), muito utilizada em artigos: Para isso, iremos dividir as duas chances construídas:

- A) Chance de desfecho (D+) no grupo exposto (E+)
- B) Chance de desfecho (D+) no grupo NÃO exposto (E-)

Vejamos na imagem:

Figura 19 – Fórmula de cálculo de razão de chances (Odds ratio)

Odds ratio

$$\text{Razão de Chance} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

$$= \frac{ad}{bc}$$

Por fim, você pode concluir que “risco” e “chance” são duas análises estatísticas que não tem o mesmo significado – comprovado pelas fórmulas distintas – e seus derivados “Risco Relativo” e “Odds Ratio” não fornecem a mesma informação, mas querem analisar o efeito (associativo ou causal) de uma exposição para um determinado desfecho.

Após a visualização sistematizada das diferenças entre “risco” e “chance” vamos exemplificar:

Imaginemos que você está com um dado de 6 lados e deseja saber qual o risco (probabilidade) de jogar o dado e aparecer o número “1”:

**Figura 20 – Cálculo do risco de aparecer um “1”
ao jogar um dado de seis lados**

Risco

Probabilidade $\frac{\text{Número de casos favoráveis (Desfecho)}}{\text{Número de casos possíveis}}$

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de "1" em um dado}}{\text{N}^\circ \text{ de casos possíveis}} = \frac{1}{6} = 0,166$$

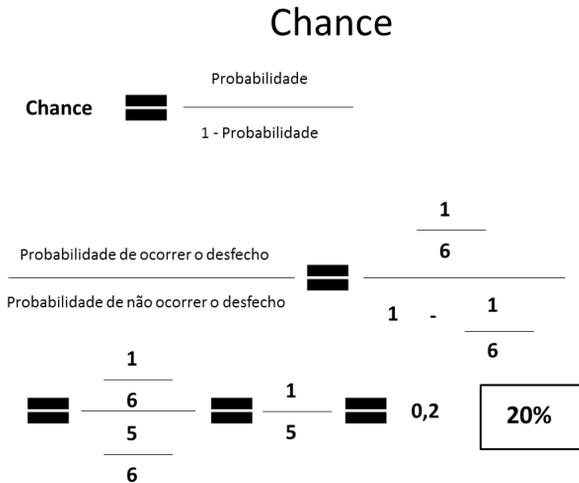
16%

Explicando o cálculo: o que queremos analisar é o risco do evento “aparecer o número 1” acontecer, por isso, calculamos a probabilidade – o numerador é o número de casos favoráveis (há apenas um número 1 em um dado) e o denominador é o número de casos possíveis (há seis lados em um dado). Assim, teremos como resultado 1/6 ou – transformando em porcentagem – 16% de risco de cair o número 01 ao jogar um dado.

Qual seria, agora, a chance do evento “aparecer o número 1” ocorrer?

Lembre que, para avaliar a chance, o numerador será a probabilidade de ocorrer o desfecho e, o denominador, a probabilidade de não ocorrer o desfecho.

Figura 21 – Cálculo da chance de aparecer um "1" ao jogar um dado de seis lados



CABEÇA PENSANTE 08

Um ponto que pode ser difícil de compreender é a obtenção do denominador, mas vamos tentar explicá-lo melhor: quando queremos saber a probabilidade de NÃO ocorrer um determinado desfecho, há duas opções: (1) calcular a probabilidade de ocorrer o desfecho e depois subtrair de 1 (como mostra a figura acima) ou (2) lembrando que se o desfecho favorável só ocorre uma vez, os desfavoráveis (não 1) ocorrem 5 vezes, logo, a probabilidade de NÃO ocorrer o "1" seria 5/6, sendo 6 o total de casos possíveis ao jogar um dado.

Após o exemplo acima fica evidente que o risco de aparecer “1” em um dado (16%) é diferente das chances de aparecer “1” em um dado (20%). Esse é o ponto principal deste capítulo. Adiante, iremos comentar um pouco mais sobre a interpretação da razão de riscos (*Relative Risk* – RR) e da razão de chances (*Odds Ratio* – OR).

CABEÇA PENSANTE 09

Ao lidar com desfechos raros (por exemplo, doenças raras) iremos notar que os valores de RR e de OR se aproximam, isto é, podemos considerá-los iguais.

TESTE DE ODDS RATIO

O QUE É?

É conhecido como razão de chances, isto é, ele vai informar quantas vezes há mais – ou menos – **chances** de um evento ocorrer em um grupo do que em outro. Em outras palavras, ele vai poder dizer quantas vezes um fumante tem mais **chances** de ter CA de pulmão do que um não fumante. Desse modo, o *Odds Ratio* (OR) diz a “INTENSIDADE” de uma relação entre duas variáveis.

CABEÇA PENSANTE 10

Vamos recordar que o teste de Qui² informa se há ou não associação entre duas variáveis, enquanto o OR vai nos dizer quantas vezes a **chance** é maior ou menor nessa relação!

PARA QUE SERVE?

Já ficou fácil compreender que a *Odds Ratio* vai nos informar quantas vezes mais/menos chances – quantos por cento mais/menos chances – existem de algo ocorrer em um grupo em comparação com outro. Logo, todo *Odds Ratio* está comparando duas coisas (variáveis, grupos, populações, medicações, etc.) e, por isso, é essencial ler o artigo estudado com cuidado para saber quais são esses dois grupos.

A habilidade de interpretar o resultado do *Odds Ratio* envolve, também, outros fatores. Vamos ver abaixo, então, como seria representado o *Odds Ratio* naquele exemplo dos fumantes e câncer de pulmão (capítulo de Qui²).

14,043 (95% CI, 3,325-59,301)

Essa grande expressão deve ser analisada por partes: primeiro o conteúdo dentro dos parênteses (1º passo) e, só depois, o valor do OR propriamente dito (2º passo).

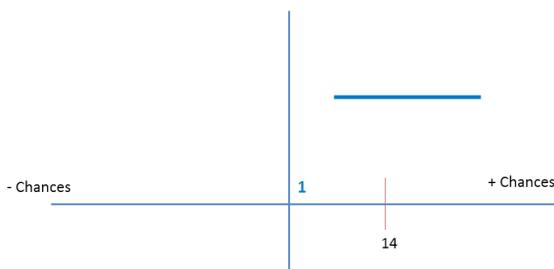
1º passo: **(95% CI, 3,325-59,301)**

Esses valores indicam que o teste foi realizado utilizando um padrão de Intervalo de Confiança (CI) de 95% e, para esse

intervalo de confiança, os valores extremos mínimo e máximo são de **3,325 à 59,301**. Vamos desenhar para melhor compreender:

Figura 22 – Representação esquemática de um intervalo de confiança

14,043 (95% CI, 3,325-59,301)



Nesse gráfico, representamos através da linha azul todo o intervalo de confiança do *Odds Ratio*. Mas o que isso significa? O verdadeiro valor do *OR* pode estar entre **3,325** e **59,301**, mas há maior chance de estar em **14,043**! E será esse **14,043** que você irá utilizar para transformar o número em informação.

Então, se eu só utilizarei o **14,043**, por que é preciso analisar o intervalo de confiança? Isso é essencial, pois se esse intervalo passar pelo número 1 há uma possibilidade de neutralidade da relação – isto é, se o intervalo passar pelo 1 há iguais chances de ocorrer o desfecho em ambos os grupos (expostos e não expostos).

CABEÇA PENSANTE 11

O *Odds Ratio* é muito fácil de entender quando se percebe que ele é uma multiplicação! Imagine que você tem 10 reais e eu digo que vou multiplicar tudo que você tem por 2 (*Odds Ratio*), agora você terá 20 reais (um aumento de 100% – dobrou o valor).

CABEÇA PENSANTE 12

Imagine, em outra situação, que você tem 10 reais e eu digo que vou multiplicar tudo que você tem por 1 (*Odds Ratio*). Agora, você terá os mesmos 10 reais, nada mudou! É por isso que se, em algum momento do intervalo de confiança, o valor passar pelo 1 (por exemplo, **02 (95% CI 0,9-6,0)**), não há diferença entre as chances de ambos os grupos.

CABEÇA PENSANTE 13

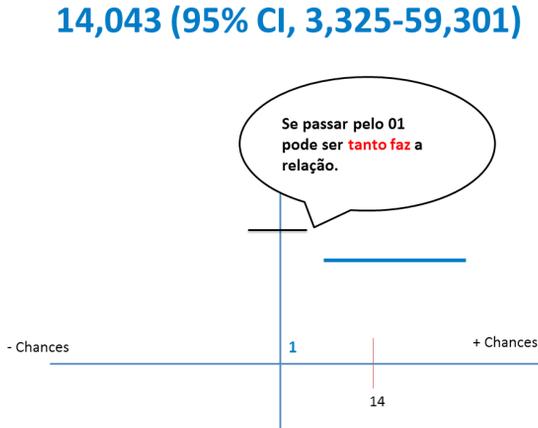
Gostaríamos de definir o “efeito tanto faz” que será usado neste livro de forma didática para melhor compreender algumas situações estatísticas. O efeito “tanto faz” informa que não há vantagens em usar a medicação ou placebo, em usar a terapia A ou terapia B, em fazer a conduta A ou conduta B. Dessa forma, o efeito representa que não houve diferença estatisticamente significativa entre as opções estudadas.

CABEÇA PENSANTE 14

Vamos pensar em clínica? Imagine que quero avaliar a chance de um remédio “A” ser melhor do que “não fazer nada” para dor de cabeça e o resultado (*Odds Ratio*) é **30.03 (95% CI 0,80 – 40,08)**. Por mais que o *Odds Ratio* seja um valor diferente de 1, o intervalo de confiança passa pelo 1, e isso informa que, em algum momento, o *OR* pode ser 1 e, quando ele for 1, tanto faz usar o remédio ou não. Logo, se passar pelo 1 pense: “tanto faz um ou outro”.

Vamos ver a imagem para sistematizar esse aprendizado:

Figura 23 – Representação esquemática de dois intervalos de confiança, sendo o que passa pelo um o responsável pelo efeito “tanto faz”



Como podemos ver na imagem acima, se algum intervalo de confiança passar pelo 1, a relação poderá ser de igual “intensidade” para ambos os grupos, o que faz com que todo o *Odds Ratio* não tenha mais significância! Logo, quando o intervalo passar pelo 1 teremos o “efeito tanto faz”!

Organizando, então, as ideias: sempre que nos depararmos com a expressão do *Odds Ratio*, o primeiro passo será avaliar o que está dentro dos parênteses! Você irá avaliar se esse valor tem significância ou não, assim, caso ele tenha significância (não passe pelo 1) iremos iniciar a interpretação do primeiro valor da expressão do *OR*.

2º passo: **14,043**

Para saber o que esse valor indica precisamos lembrar qual a pergunta que fizemos cuja resposta é o valor do OR. Vejamos novamente aquele quadrado para facilitar o entendimento.

Figura 24 – Representação esquemática da ordem dos valores usados para interpretação

Calculando...

	CÂNCER	Sem Câncer
Fuma	1°	
Não Fuma	2°	

Olhe a imagem acima para melhor entender a pergunta cuja resposta é o *Odds Ratio*, no caso do fumo e câncer de pulmão: “quantas vezes um fumante tem mais/menos **chance** de ter câncer de pulmão em comparação com um não fumante?”

Vamos generalizar:

“Quantas vezes um __1°__ tem mais OU menos **chances** de ter __(desfecho da pesquisa)__ em comparação com __2°__ ?”

Ou

“Quantas vezes um __grupo caso__ tem mais OU menos **chances** de ter __(desfecho da pesquisa)__ em comparação com __grupo controle__ ?”

Dessa forma, sabendo a pergunta e a resposta numérica (14,043) fica fácil organizar essa resposta de modo mais informativo, veja!

*Quantas vezes um fumante tem de **chance** de ter câncer de pulmão em comparação com um não fumante?*

*Resposta: Um fumante tem 14,043 mais **chances** de ter câncer de pulmão do que um não fumante.*

Fica mais fácil compreender essa informação se transformarmos em porcentagem, já que estamos mais familiarizados com seu uso. Nesse caso, a transformação é simples basta subtrair em 1 unidade o número obtido no *Odds Ratio* e, após, multiplicar por 100. Segue o exemplo:

$$\text{Resposta em \%} = (14,043 - 1) \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = 13,043 \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = 1304 \%$$

Vamos generalizar para todos os casos:

$$\text{Resposta em \%} = (\text{odds ratio} - 1) \times 100$$

Dessa forma, podemos dizer que um fumante tem 1304% mais chances de ter câncer de pulmão do que um não fumante. É a mesma resposta, só que agora no lugar do valor do OR (14,043) utilizamos a % para melhor compreensão.

Vamos ver como interpretar os casos de *Odds Ratio* menor que 1!

A representação numérica do *OR* deve se encaixar em três categorias, vejamos abaixo:

Odds Ratio > 1: representa que há **mais** chances do desfecho para o grupo caso (em nosso exemplo o grupo caso foi o de fumantes).

Odds Ratio < 1: representa que há **menos** chances do desfecho para o grupo caso.

Odds Ratio = 1: representa que há chances iguais do desfecho para ambos os grupos.

CABEÇA PENSANTE 15

Faz sentido querer uma menor chance de desfecho para o grupo caso? Sim! Imagine que você está estudando os efeitos de uma droga que diminui a pressão arterial de pessoas com hipertensão arterial sistêmica e tem como desfecho a mortalidade por qualquer causa. Nesse caso seu grupo caso é composto pelas pessoas que usam essa medicação e o desfecho é algo não desejado, assim, o ideal seria que uma droga eficiente conseguisse diminuir a mortalidade (desfecho)! E isso ocorre quando o *Odds Ratio* é menor que 1!

Agora vamos imaginar que, para o caso descrito no comentário “cabeça pensante 15”, o valor do OR foi de 0,8 (95% CI 0,6 – 0,9). Agora, vamos construir a pergunta para nosso *Odds Ratio*: quantas vezes o grupo caso (uso da droga anti-hipertensiva) tem **mais** (ou **menos**) chances de ter o desfecho (morte) em comparação com o grupo controle?

“Quantas vezes um __grupo caso__ tem **mais** (ou) **menos chances** de ter __(*desfecho da pesquisa*)__ em comparação com __grupo controle__ ?”

Sabemos que: o grupo caso é o que usa droga anti-hipertensiva, o desfecho é a mortalidade por qualquer causa e o grupo controle é a população que não usou a droga. Além disso, ao notar que o *Odds Ratio* é menor que 1 podemos escolher a expressão “**menos**” para a nossa pergunta. Que ficará assim:

Quantas vezes __o grupo que usou o anti-hipertensivo__ tem **menos chances** de ter __morte__ em comparação com __o grupo que não usou a droga__ ?”

Agora que construímos a pergunta fica fácil utilizar o OR para responder de forma informativa!

Quantas vezes o grupo que usou o anti-hipertensivo teve **menos chances** de morrer em comparação com o grupo que não usou a droga?

Resposta: Quem usou o anti-hipertensivo teve 0,8 vezes **menos chances** de morrer que o grupo que não usou a droga.

Nesses casos em que o *Odds Ratio* é menor que 1 a transformação para porcentagem facilita muito a compreensão, vejamos o porquê:

Resposta em % = $(\text{Odds Ratio} - 1) \times 100$

$$\text{Resposta em \%} = (0,8 - 1) \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = - 0,2 \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = - 20\%$$

Nesse caso, o sinal de menos (negativo) está apenas informando que devemos escolher o “**menos**” para a nossa resposta. Logo, a resposta é:

*Quantas vezes o grupo que usou o anti-hipertensivo teve menos **chances** de morrer em comparação com o grupo que não usou a droga?*

*Resposta: Quem usou o anti-hipertensivo teve 20% **menos chances** de morrer que o grupo que não usou a droga.*

Percebeu que fica muito mais fácil entender em forma de porcentagem?

CABEÇA PENSANTE 16

Não podemos esquecer que, nesse exemplo do anti-hipertensivo, o intervalo de confiança estava entre 0.6 – 0.9, isto é, ele não passa pelo 1!

CABEÇA PENSANTE 17

Sempre siga os seguintes passos para a correta interpretação de um *Odds Ratio*:

- 1) Checar o intervalo de confiança (não pode passar pelo 1)
- 2) Fazer a pergunta do *Odds Ratio*
- 3) Transformar o valor do *Odds Ratio* em porcentagem
- 4) Construir a resposta do *Odds Ratio*

CABEÇA PENSANTE 18

É muito comum a simplificação de *Odds Ratio* por simplesmente *OR*.

Pronto! Agora você já é capaz de interpretar o básico de *Odds Ratio*!

TESTE DE RISCO RELATIVO

O QUE É?

É conhecido como razão de risco (RR), isto é, ele vai informar quantas vezes há mais – ou menos – **risco** de um evento ocorrer em um grupo do que em outro. Em outras palavras, ele vai dizer quantas vezes um fumante tem mais **risco** de ter CA de pulmão do que um não fumante. Desse modo, o Risco relativo vai dar a “INTENSIDADE” de uma relação entre duas variáveis.

Vamos recordar: o teste de Qui² diz se há ou não relação entre duas variáveis, enquanto o RR vai nos dizer quantas vezes o **risco** é maior ou menor nessa relação!

CABEÇA PENSANTE 19

É importante explicar que o cálculo do Risco Relativo não está sempre disponível! Só é possível aplicá-lo quando, em uma pesquisa, iniciamos a coleta dos dados com os pacientes expostos e não expostos e fazemos o seguimento desses pacientes até a ocorrência dos desfechos. Assim, em qualquer outra situação teríamos que calcular o *Odds Ratio*.

CABEÇA PENSANTE 20

Por exemplo, se eu faço um estudo com 100 fumantes (exposição) e 100 não fumantes (exposição) e faço o seguimento até a ocorrência do câncer de pulmão (desfecho), eu poderei calcular o risco relativo. Entretanto, se eu seleciono 500 pacientes com câncer de pulmão e só depois verifico quantos fumavam e quantos não fumavam, não poderei calcular o RR – mas ainda poderei usar o *Odds Ratio*.

PARA QUE SERVE?

Já ficou fácil perceber que o RR vai informar dados sobre quantas vezes mais/menos **risco** (probabilidade) – quantos por cento mais/menos **risco** – existe de algo ocorrer em um grupo em comparação com outro. Logo, todo Risco Relativo está comparando duas coisas (variáveis, grupos, populações, medicações) e, por isso, é essencial ler o artigo estudado com cuidado para saber quais são esses dois grupos.

Entretanto, de forma semelhante ao *OR*, a habilidade de interpretar o resultado do Risco Relativo já começa por ele ser representado por uma expressão que informa várias coisas, que já foram comentadas no capítulo de *Odds Ratio*. Vamos, então, ver como seria aplicado o conceito de RR naquele exemplo dos fumantes e câncer de pulmão (capítulo de Qui²).

8,567 (95% CI, 4,925-9,357)

CABEÇA PENSANTE 21

Lembrando que para o cálculo do RR estamos considerando que partimos de pacientes com a exposição (tabagismo) e só depois encontramos os desfechos (após o seguimento dos pacientes).

Essa grande expressão deve ser analisada por partes: primeiro o conteúdo dentro dos parênteses (1º passo) e, só depois, o valor do RR propriamente dito (2º passo).

Como já vimos no capítulo anterior, o ponto principal ao avaliar o intervalo de confiança é identificar se esse intervalo passa ou não pelo 1. Se o intervalo de confiança passar pelo 1, será um caso de “efeito tanto faz”, no qual a exposição pode aumentar ou diminuir o risco de desfecho.

1º passo: **(95% CI, 4,925-9,357)**

Ao analisar nosso intervalo de confiança (CI) percebemos que ele não passa pelo 1, logo, há significância e poderemos partir para o segundo passo da transformação do número do RR em informação.

CABEÇA PENSANTE 22

Caso tenha dificuldade em entender sobre o intervalo de confiança (CI) sugerimos a leitura do subcapítulo anterior sobre *Odds Ratio*.

2º passo: **8,567**

No segundo passo iremos utilizar o primeiro valor fornecido pela expressão do Risco Relativo como ferramenta de nossa interpretação da resposta: 8,567!

Para saber o que esse valor indica precisamos lembrar qual a pergunta que fizemos cuja resposta é o valor do RR. Vejamos novamente aquele quadrado para facilitar o entendimento.

Figura 25 – Novamente uma representação esquemática para facilitar a compreensão da resposta generalizada

Calculando...

	CÂNCER	Sem Câncer
Fuma	1º	
Não Fuma	2º	

Observe a imagem acima para melhor entender a pergunta cuja resposta é o Risco Relativo, naquele caso do fumo e câncer de pulmão: “quantas vezes um fumante tem mais/menos **risco** de ter câncer de pulmão em comparação com um não fumante?”

Vamos generalizar:

“Quantas vezes um __1°__ tem mais OU menos **risco** de ter __(desfecho da pesquisa)__ em comparação com __2°__ ?”

Ou

“Quantas vezes um __grupo caso__ tem mais OU menos **risco** de ter __(desfecho da pesquisa)__ em comparação com __grupo controle__ ?”

Dessa forma – sabendo a pergunta e a resposta (8,567) – fica fácil organizar a resposta de modo mais informativo, veja!

*Quantas vezes um fumante tem de **risco** de ter câncer de pulmão em comparação com um não fumante?*

*Resposta: Um fumante tem 8,567 mais **risco** de ter câncer de pulmão do que um não fumante.*

Fica mais fácil compreender essa informação se a transformarmos em porcentagem, já que estamos mais familiarizados com seu uso. Nesse caso, a transformação é simples: basta subtrair 1 unidade do número obtido no Risco Relativo e, após, multiplicar por 100, segue o exemplo:

$$\text{Resposta em \%} = (8,567 - 1) \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = 7,567 \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = 756,7 \%$$

Vamos generalizar para todos os casos:

$$\text{Resposta em \%} = (\text{risco relativo} - 1) \times 100$$

Dessa forma, podemos dizer: fumante tem 765,7% mais risco de ter câncer de pulmão do que um não fumante. É a mesma resposta, só que agora, no lugar do valor do Risco Relativo (8,567) utilizamos a % para melhor compreensão.

Vamos ver como interpretar os casos de Risco Relativo menor que 1!

A representação numérica do RR deve se encaixar em três categorias, vejamos abaixo:

Risco Relativo > 1: representa que há maior risco (probabilidade) do desfecho para o grupo caso (em nosso exemplo o grupo caso foi o de fumantes).

Risco Relativo < 1: representa que há menor risco (probabilidade) do desfecho para o grupo caso.

Risco Relativo = 1: Representa que há riscos iguais de desfecho para ambos os grupos.

Vamos imaginar um estudo fictício para compreender melhor um RR menor que 1:

Em um estudo, foram selecionados pacientes com alto risco cardiovascular e separados em dois grupos: um deles usaria ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose, diariamente (exposição); enquanto o outro usaria placebo. Nesse estudo foi feito, então, um follow-up desses pacientes em busca do desfecho infarto.

Note que – para esse desenho de estudo – partimos das exposições para, então, encontrarmos os desfechos. Esse é um requisito para o cálculo do Risco Relativo.

No caso descrito acima, o valor do RR foi de **0,6 (95% CI 0,3 – 0,8)**. Vamos construir a pergunta para nosso Risco Relativo: quantas vezes o grupo caso (uso da droga AAS) tem **mais** ou **menos** risco de ter o desfecho (infarto) em comparação com o grupo controle? Observe.

*“Quantas vezes um __grupo caso__ tem **mais** ou **menos** risco de ter __ (desfecho da pesquisa) __ em comparação com __grupo controle__ ?”*

Sabemos que: o grupo caso é o que usa droga AAS, o desfecho é a ocorrência de infarto e o grupo controle é a população que usou o placebo. Além disso, ao notar que o risco relativo é menor que 1, podemos escolher a expressão “**menos**” para a nossa pergunta. Veja:

*“Quantas vezes __as pessoas que tomaram o AAS__ tem **menor** risco de ter __infarto__ em comparação com __o grupo placebo__ ?”*

Agora que construímos a pergunta fica fácil utilizar o Risco Relativo para responder de forma informativa!

*Quantas vezes as pessoas que tomaram AAS tiveram menor **risco** de infarto em comparação com o grupo placebo?*

*Resposta: Quem usou o AAS teve 0,6 menos **risco** de infarto que o grupo placebo.*

Nesses casos – em que o RR é menor que 1 – utilizar a transformação para porcentagem facilita muito a compreensão, vejamos o porquê:

$$\text{Resposta em \%} = (\text{risco relativo} - 1) \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = (0,6 - 1) \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = - 0,4 \times 100$$

$$\text{Resposta em \%} = - 40\%$$

No exemplo, o sinal de menos (negativo) está apenas informando que devemos escolher o “**menos**” para a nossa resposta. Logo, a resposta é:

*Quantas vezes as pessoas que tomaram AAS tiveram menor **risco** de infarto em comparação com o grupo placebo?*

*Resposta: Quem usou o AAS teve **risco** 40% menor de ter infarto do que o grupo placebo.*

Percebeu que fica muito mais fácil entender em forma de porcentagem?

CABEÇA PENSANTE 23

Não podemos esquecer que, nesse exemplo do AAS, o intervalo de confiança estava entre 0,3 – 0,8, isto é, ele não passa pelo 1!

CABEÇA PENSANTE 24

Sempre siga os seguintes passos para a correta interpretação do Risco Relativo:

- 1) Checar o intervalo de confiança (não pode passar pelo 1)
- 2) Fazer a pergunta do Risco Relativo
- 3) Transformar o valor do Risco Relativo em porcentagem
- 4) Construir a resposta do Risco Relativo

CABEÇA PENSANTE 25

Você já deve ter notado a grande semelhança do Risco Relativo com o *Odds Ratio*; entretanto, não esqueça que há diferenças conceituais entre eles! Relembre essas diferenças no capítulo Risco x Chances.

TESTE T DE STUDENT

O QUE É?

É um teste muito utilizado na bioestatística cujo objetivo é comparar a média de dois grupos e informar se esses dois grupos são iguais ou diferentes. É importante notar que esses grupos podem ser de uma mesma população – por exemplo, para um estudo antes e depois de alguma intervenção – ou de duas populações distintas – como no exemplo dos grupos fumante e não fumante.

PARA QUE SERVE?

A grande utilidade do teste é informar se dois grupos são semelhantes ou diferentes entre si de forma significativa. Mas por que isso seria importante?

Vamos imaginar aquele mesmo estudo do tabagismo com relação ao câncer de pulmão. Nesse estudo, temos dois grupos: fumantes e não fumantes; porém, não existe apenas o tabagismo como fator de risco para desenvolver câncer de pulmão e isso pode acabar confundindo os dados. Vejamos:

Imagine que temos 100 fumantes e 100 não fumantes, mas que, do grupo de fumantes, 80 deles fumam há mais de 30 anos e, do grupo de não fumantes, apenas 10 possuíam esse tempo de tabagismo. Assim, o fator de risco (tempo de tabagismo) está desproporcional entre os dois grupos e poderia ser um confundidor para toda a pesquisa.

Dessa forma, o Teste t de Student vai nos informar se esses dois grupos são significativamente semelhantes na questão de tempo de tabagismo, ou são diferentes (como mostrado no exemplo acima).

CABEÇA PENSANTE 26

É fácil perceber “só no olho” que o exemplo acima mostra grandes diferenças entre ambos os grupos; porém, imagine trabalhar com milhares de pessoas e dezenas de possíveis fatores de risco! É nesse momento que o Teste t de Student facilita muito a interpretação.

Além dessa utilidade podemos exemplificar outra bem importante: a do antes e depois. Imaginemos um estudo de uma “dieta do pão de queijo” no qual escolhemos o peso de 100 pessoas e, após 02 meses seguindo essa dieta, as pesamos novamente. Certamente, algumas irão emagrecer, outras engordar e outras estarão com o mesmo peso. Entretanto, a pergunta é: existe diferença estatisticamente significativa entre a média do peso das pessoas antes e depois da dieta?

Nesse contexto, o Teste t de Student é excelente para responder esse tipo de pergunta – comparando um antes e depois. Vamos exemplificar e interpretar um resultado:

CABEÇA PENSANTE 27

O mecanismo por detrás do Teste t é fazer duas distribuições (vistas no capítulo de Distribuição Normal) e sobrepor as duas, avaliando quão parecidas são essas duas áreas sobre a curva. É dessa sobreposição que sai o resultado do Teste t de Student.

Voltemos à dieta do pão de queijo:

O peso médio das pessoas antes da dieta foi de 76,9 Kg, enquanto o peso depois de 2 meses de dieta foi de 78,5 Kg. Aparentemente, percebemos que as pessoas engordaram! Mas será que essa diferença de peso é estatisticamente significativa para podermos dizer que o grupo antes é mais leve que o grupo depois da dieta?

Só o Teste t será capaz de nos dar essa informação!

p = 0,84

Acima está o valor do Teste t para nosso exemplo, mas de nada adianta se não soubermos a pergunta para o Teste t e como responder essa pergunta. Vamos iniciar o raciocínio construindo a pergunta:

O que nós queremos saber é se há diferença estatisticamente significativa entre o peso do grupo antes e depois da “dieta do pão de queijo”. Logo, podemos formular a pergunta: “Existe diferença

estatisticamente significativa entre o peso médio do grupo antes da dieta com o mesmo grupo 2 meses depois?”

Vamos generalizar:

Existe diferença estatisticamente significativa da __ característica avaliada __ entre __ grupo antes __ com o __ grupo depois __ ?

CABEÇA PENSANTE 28

Lembra do caso sobre fumo e câncer de pulmão? Também podemos generalizar a pergunta para esse caso:

Existe diferença estatisticamente significativa do __ tempo de tabagismo __ entre __ o grupo fumante __ e o __ grupo não fumante ?

Ou

Existe diferença estatisticamente significativa da __ característica avaliada __ entre o __ grupo caso __ e o __ grupo controle __ ?

Agora que formulamos a pergunta devemos perceber que há duas possibilidades de resposta: “sim, existe diferença” ou “não, não há diferença entre os dois grupos”.

Figura 26 – Resumo da pergunta e das possíveis respostas estatísticas

A pergunta:

Existe diferença estatisticamente significativa entre o peso do grupo antes da dieta com o grupo 02 meses depois?

Respostas:

H₀: Hipótese nula (NÃO)

- H₀ sempre ganha quando: $P > 0,05$

H₁: Hipótese alternativa (SIM)

- H₁ sempre ganha quando: $P < 0,05$

Vamos reforçar o que vemos no esquema acima: para a resposta da nossa pergunta ser SIM, a Hipótese H₁ (também chamada de Hipótese Alternativa) deve ser a vencedora do Teste t e isso só ocorre quando o valor de $p < 0,05$ no teste. Para que a resposta seja NÃO, por outro lado, a Hipótese H₀ (também chamada de Hipótese Nula) deve ser a vencedora do Teste t e isso só ocorre quando temos um $p > 0,05$ no teste.

Desse modo, as respostas seriam:

H₀ vencedora: Não, não existe diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

H₁ vencedora: Sim, existe diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Agora que já temos a pergunta e as possíveis respostas vamos voltar ao resultado do Teste T! Seu valor p foi igual a 0,84 – um valor maior que 0,05. Logo, se $p > 0,05$, a Hipótese H₀ é a vencedora! E a resposta para nossa pergunta será:

Não, não existe diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

O que essa resposta significa? Quando não há diferença entre os dois grupos, nós podemos concluir que esse aumento de 2,7 Kg não foi significativo para uma extrapolação (para uso populacional) e, assim, o uso da “dieta do pão de queijo” não interferiu no peso dos participantes. Enfim, concluímos que essa dieta nem engorda e nem emagrece!

CABEÇA PENSANTE 29

Lembra de quando o *OR* passa pelo 1? A vitória da H_0 pode ser interpretada de forma semelhante ao “efeito tanto faz”, porque vemos que tanto faz não fazer nada ou fazer a “dieta do pão de queijo”, que seu peso estará igual.

CABEÇA PENSANTE 30

Perceba que o “tanto faz” pode ser muito útil! Isso ocorre quando queremos igualar fatores de risco para dois grupos estudados (como no exemplo do fumante e do não fumante em relação ao tempo de tabagismo). Nesses casos, o ideal seria que não houvesse diferença entre os dois grupos em relação aos fatores de risco – para ter menos confundidores. Assim, ter como vencedora a H_0 é uma coisa desejada nesse exemplo.

CABEÇA PENSANTE 31

É importante notar que, em alguns momentos, H_1 vencer é o desejado, mas, em outros, H_0 vencer é preferível. Tudo vai depender da sua pergunta estatística! Por isso a grande importância de sempre fazer a pergunta e pensar nas respostas.

Por fim, agora você já é capaz de interpretar o resultado de um Teste t de student!

ANOVA

O QUE É?

A análise de ANOVA é semelhante ao Teste t de Student com a diferença de possibilitar a comparação de 3 ou mais grupos, ao mesmo tempo.

PARA QUE SERVE?

Após a compreensão sobre o Teste t é nítido que sempre são dois os grupos analisados: seja um grupo caso e um grupo controle, seja um antes e um depois. Entretanto, se for preciso estudar mais de dois grupos, não será possível utilizar o Teste t; então, partiremos para a ANOVA.

Vejamos exemplos de possíveis análises do Teste ANOVA:

Um estudo sobre a “dieta do pão de queijo” quer avaliar o peso dos participantes antes da dieta, depois de 2 meses e depois de 6 meses de dieta.

Um estudo quer avaliar o efeito de uma medicação para dor de cabeça em um grupo placebo, outro com dose padrão do remédio e o terceiro com a dose dobrada do remédio.

Perceba que o Teste ANOVA amplia as possibilidades do Teste t de Student! Na realidade, a ANOVA funciona executando vários Testes t de Student ao mesmo tempo

Além disso, ambos são tão parecidos que as perguntas e respostas são as mesmas. Por isso, quando for avaliar uma ANOVA basta reler o guia sobre Teste t que você será capaz de interpretar sem dificuldades.

CABEÇA PENSANTE 32

Normalmente, a ANOVA já vem “digerida” nos artigos de modo que o autor já coloca a interpretação em forma de Teste t, o que facilita ainda mais a interpretação.

CORRELAÇÃO

O QUE É?

A Correlação é uma análise estatística que busca saber se duas variáveis quantitativas se correlaciona uma na outra!

Você lembra que o Qui² dizia se fumar se relaciona com ter ou não câncer de pulmão? Perceba que todas as variáveis são qualitativas; porém, na Correlação, as variáveis são quantitativas! Esse é o grande ponto que precisamos aprender no conceito da Correlação.

Desse modo, se quero avaliar variáveis, por exemplo, tempo, peso, altura e dose devemos usar a correlação, pois é ela que consegue analisar dados quantitativos.

PARA QUE SERVE?

Já entendemos qual a função do estudo da Correlação entre duas variáveis, mas para compreender melhor qual pergunta estatística ela responde, e como interpretar a resposta, vamos a um exemplo:

Imagine que, em uma sala, há 20 alunos e que o professor ficou curioso em saber se os alunos que ficavam até o fim da prova – utilizando todos os minutos disponíveis – tiravam notas mais altas do que aqueles primeiros a sair da prova. Como ele poderia resolver essa dúvida? Isso mesmo, com o estudo da Correlação!

Figura 27 – Representação de uma tabela para preenchimento de dados

Vamos ao exemplo...

Aluno	Nota	Tempo
1	3	
2	7	
3	6	
4	8	
5	5	
6	9	
7	7	
8	8	
9	8	
10	9	
11	10	
12	7	
13	8	
14	6	
15	9	
16	8	
17	9	
18	6	
19	7	
20	8	

Na imagem acima, vemos a tabela que o professor montou com o propósito de coletar os dados para a sua análise de Correlação. Desse modo, ele escolheu a variável “tempo em minutos que o aluno ficou fazendo a prova” e a variável “nota do aluno”.

Após a coleta completa, o professor foi capaz de criar a distribuição correspondente aos seus achados e uma reta que tenta descrever essa Correlação entre “tempo na prova” e “nota”. Antes de construirmos a pergunta da Correlação, observe a imagem abaixo e se atente para o ângulo formado.

Figura 28 – Distribuição das variáveis nota do aluno pelo tempo de prova

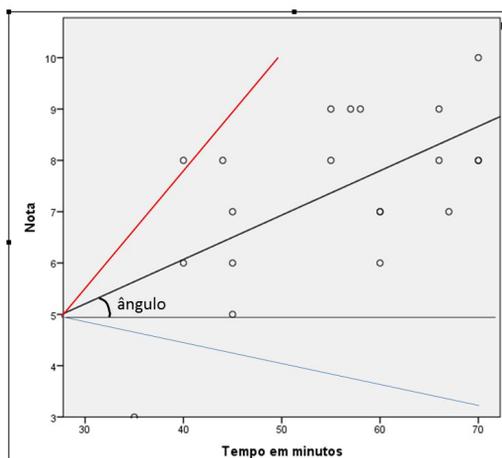
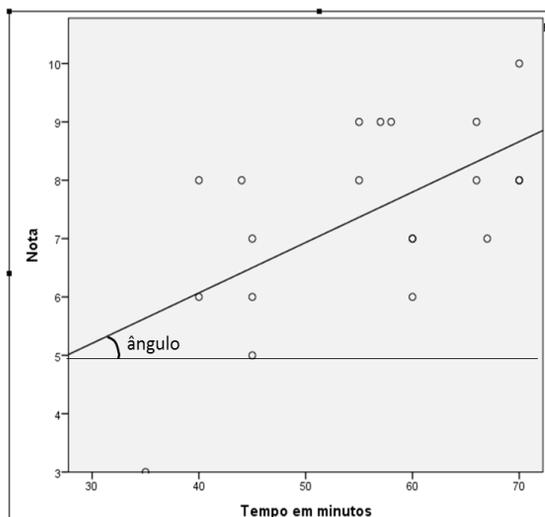


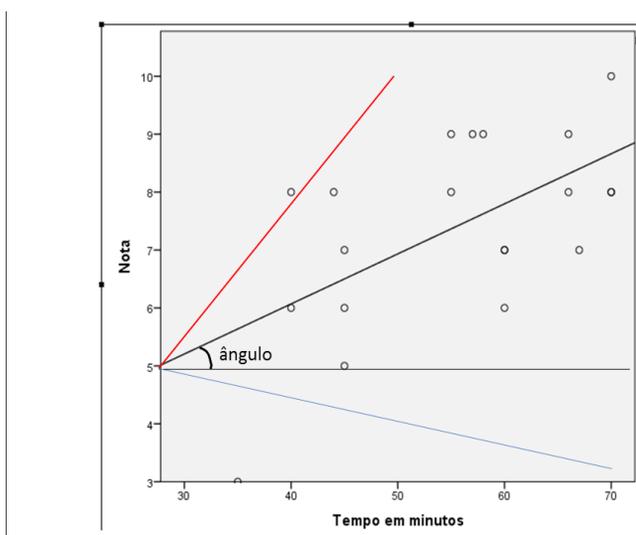
Figura 29 – Distribuição das notas dos alunos pelo tempo



Note o ângulo formado entre a reta que caracteriza a distribuição e a base.

É importante notar que, quanto maior esse ângulo, maior é a Correlação entre as duas variáveis. Isso ocorre, porque, quando a reta tem um ângulo muito grande, precisa-se “andar” pouco x (tempo em minutos) para “andar” muito y (nota). Como assim?

Figura 30 – Distribuição das notas pelo tempo de prova



Note as diferentes possíveis apresentações de retas.

Perceba que, utilizando como referência a reta preta, com 50 minutos de prova a nota é de aproximadamente 7 pontos. Por outro lado, se utilizarmos como referência a reta vermelha – com um ângulo maior que a reta preta – notamos que com 50 minutos de prova a nota seria 10 para os alunos. Assim, quanto maior o

ângulo da reta da Correlação em um gráfico, mais forte é a relação entre as duas variáveis envolvidas.

Agora, vejamos a reta em azul: ela está formando um ângulo negativo, por que isso ocorre? Perceba que, para cada minuto a mais na prova, a nota do aluno está diminuindo! Logo, fica fácil notar que um ângulo negativo representa que, quanto mais tempo se fica na prova, menor é a nota.

Vamos sistematizar:

Ângulo *positivo*: as duas variáveis são diretamente proporcionais.

Ângulo *negativo*: as duas variáveis são inversamente proporcionais.

Está na hora de construir a pergunta da correlação! Na Correlação, não temos uma pergunta cuja resposta é SIM ou NÃO, pois, aqui, queremos entender quão forte é a interação de uma variável com a outra. Ou seja, queremos saber se o tempo na prova influencia muito ou pouco na nota do aluno!

Quão forte é a influencia do __tempo gasto na prova__ na __nota do aluno__ ?

Vamos sistematizar:

Quão forte é a influência da __variável 1__ na __variável 2__ ?

Após entender como funciona a pergunta da Correlação, vamos estudar as possíveis respostas e, para isso, uma tabela irá facilitar nosso entendimento:

Tabela 1 – Simplificação para uma possível abordagem abrangente dos valores da correlação com sua interpretação

VALOR DA CORRELAÇÃO	INTERPRETAÇÃO
0.00 até 0.19	Correlação bem fraca
0.20 até 0.39	Correlação fraca
0.40 até 0.69	Correlação moderada
0.70 até 0.89	Correlação forte
0.90 até 1.00	Correlação muito forte

Essa tabela irá servir de guia para a construção da resposta de nossas perguntas que envolvem a Correlação. Através dos dados obtidos pelo professor, chegamos ao resultado da Correlação:

Correlação de Pearson = + 0,596

Inicialmente, vemos o sinal de + (positivo) indicando que essa relação é diretamente proporcional – isto é, quanto maior o tempo maior a nota! Após essa análise, procuremos na tabela a interpretação do número 0,596 e vemos que corresponde a uma “Correlação moderada”.

Vamos construir a resposta para nossa questão:

Quão forte é a influência do tempo gasto na prova na nota do aluno?

*O tempo gasto na prova influencia **positivamente** na nota do aluno de forma **moderada**.*

Vamos sistematizar a resposta:

A __variável 1__ influencia (+ ou – da Correlação) na __variável 2__ de forma (resultado da tabela).

Por fim, podemos deixar a interpretação ainda mais fácil assim:

As pessoas que ficam mais tempo fazendo a prova são influenciadas positivamente de forma moderada nas notas da prova.

CABEÇA PENSANTE 33

Quando a Correlação é muito fraca, podemos dizer que a influência é tão pequena que chega a ser desprezível! O caso mais simples de entender seria a reta de ângulo 0° , pois ela diz que – independentemente do tempo que passe na prova – a nota sempre será a mesma.

CABEÇA PENSANTE 34

Extrapole esse exemplo para outras coisas, como peso da pessoa e quantos quilogramas de comida ela ingere por dia, assim, você irá notar as grandes possibilidades da correlação.

Isso mesmo! Agora você já é capaz de interpretar bem as análises de Correlação.

REGRESSÃO

O QUE É?

Já entendemos que a Correlação busca analisar a correlação de uma variável com a outra, mas ela não diz exatamente em quantas unidades uma variável altera a outra variável. Essa quantificação fica sobre responsabilidade da análise de Regressão.

CABEÇA PENSANTE 35

A Regressão é um grande universo da bioestatística, por sua variedade de faces e possibilidades; mas vamos tentar compreendê-la de forma simples.

PARA QUE SERVE?

Pela Correlação chegamos a conclusão de que ficar mais tempo fazendo a prova aumenta as chances de tirar uma nota maior. Todavia, sabendo essa informação, outra aparece de forma mais curiosa! Quantos minutos exatamente eu preciso ficar a mais na prova para aumentar minha nota em 1 ponto?

A beleza da regressão está em dar esse valor!

Na realidade, a pergunta da Regressão está voltada para a unidade da variável. Assim, vamos formular a pergunta geral da Regressão:

Aumentando uma unidade da variável (tempo em minutos) quanto eu aumento na variável nota do aluno?

Vamos sistematizar:

Aumentando em uma unidade a __variável 1__ quanto eu aumento a __variável 02__?

CABEÇA PENSANTE 36

Note que a variável “tempo em minutos” está em minutos, logo, um aumento de uma unidade irá representar um aumento de 1 minuto. Seguindo essa lógica, se a variável fosse quilogramas de comida, o aumento unitário seria 1 Kg de alimento.

Após compreender a pergunta vamos colocar os dados na análise de Regressão e ver o resultado:

$$b = 0,086$$

O número resultante da Regressão não tem muito segredo, sendo suficiente para a compreensão da resposta. Vamos lá:

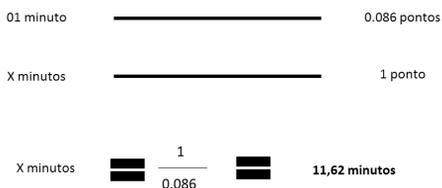
O aumento de 1 minuto no tempo que o aluno fica na prova aumenta em quanto a nota dele?

Resposta: Para cada minuto a mais que o aluno fica na prova, ele aumenta sua nota em 0,086 pontos.

Essa resposta já é compreensível, mas vamos fazer uma regra de três para saber quantos minutos seriam necessários para aumentar a nota em 1 ponto!

Figura 31 – Regra de três demonstrada

Regra de três



Assim, podemos concluir que, a cada 12 minutos (11,62 para ser preciso) que você passa na sala realizando a prova, sua nota aumenta em 1 ponto!

CABEÇA PENSANTE 37

Imagine as possibilidades da Regressão, como saber quanto de dose pode ser aumentada para melhores resultados ou outras perguntas!

CABEÇA PENSANTE 38

Existe muito mais por detrás da Regressão, mas as informações acima mostradas tem o intuito de permitir uma melhor compreensão e, não, de ensinar a execução de uma Regressão.

CABEÇA PENSANTE 39

A melhor forma de fixar esses conhecimentos é lendo artigos científicos e desenvolvendo as perguntas e respostas das análises lá informadas, pratique!

Parabéns! Você já consegue interpretar o básico da Regressão.

REFERÊNCIAS

BHATT D. L, STONEtone G. W, MAHAFFEYahaffey K. W, GIBSONibson C. M, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. (2013). Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. **N Engl J Med.** Apr 4;368(14):1303-13.

FLETCHER, R; FLETCHER, S; WAGNER, E. H. **Epidemiologia Clínica: elementos essenciais**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

HICKS, Tim. A beginner's guide to interpreting odds ratios, confidence intervals and p-values, 2013. Disponível em: <<http://www.students4bestevidence.net/a-beginners-guide-to-interpreting-odds-ratios-confidence-intervals-and-p-values-the-nuts-and-bolts-20-minute-tutorial/>>. Acesso em: 13 de abril de 2017.

LOPES, Bernardo et al . Bioestatísticas: conceitos fundamentais e aplicações práticas. **Rev. bras. oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 16-22, Feb. 2014 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802014000100016&lng=en&nrm=iso>. access on 13 Apr. 2017. <http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20140004>.

PAES, Ângela Tavares. Itens essenciais em bioestatística. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 71, n. 4, p. 575-580, Oct. 1998. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001000003&lng=en&nrm=iso>. access on Apr. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1998001000003>.

MÓDULO 3

- CAPÍTULO 14** SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE, 201
- CAPÍTULO 15** VALOR PREDITIVO, 211
- CAPÍTULO 16** ACURÁCIA, 227
- CAPÍTULO 17** CURVA ROC, 235
- CAPÍTULO 18** CAUSALIDADE, 241

CAPÍTULO 14

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Ítalo Medeiros de Azevedo
João Victor de Sousa Cabral
Ugor Tomaz Fernandes

Com o desenvolvimento, a prática médica tende a agregar cada vez mais exames novos para subsidiar o diagnóstico final. Com isso, surge uma miríade de ferramentas disponíveis para serem utilizadas e a necessidade de saber escolher qual a melhor combinação de testes a serem requeridos para alcançar o objetivo pretendido. É nessa conjuntura que se torna essencial para um bom profissional o conhecimento dos potenciais e limitações do instrumento de pesquisa codificado em alguns conceitos, como sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança, valor preditivo, entre outros que serão abordados nos demais capítulos.

Antes de começarmos a falar do tema propriamente dito, é preciso falar sobre os conceitos de resultados falso-positivos e falso-negativos. Não existe um teste que não tenha uma margem

de erro. Logo, é possível que o teste acuse doença em uma pessoa sadia. Quando esse erro ocorre, dizemos que se trata de um resultado falso-positivo. Seguindo o mesmo raciocínio, pode ocorrer de um teste em um indivíduo doente não acusar qualquer anormalidade, sendo denominado um resultado falso-negativo.

Pode-se visualizar melhor informações abaixo na Tabela 1. Nessa tabela, dividimos os pacientes em estudo em 2 colunas (baseando-se em seu estado de saúde real, geralmente) e, ao mesmo tempo, em 2 linhas (baseando-se no estado visto pelo teste que se deseja analisar). Ao se cruzar esses dados, obtemos os falso-positivos e falso-negativos explicados acima.

Tabela 1 – Tabela de contingência de sensibilidade e especificidade

TESTE REFERÊNCIA			
		Doentes	Sadios
<i>Teste em análise</i>	Positivo	A (Verdadeiro-positivo)	B (Falso-positivo)
	Negativo	C (Falso-negativo)	D (Verdadeiro-negativo)

Tabela 1: Aqui, vemos uma tabela clássica utilizada para explicar melhor os conceitos de sensibilidade e especificidade. Vê-se que é preciso sempre de dois testes: um teste de referência, que servirá como base para classificar os indivíduos em doentes ou sadios; e o teste do qual se pretende obter os valores de sensibilidade e especificidade. Assim, temos quatro quadros possíveis indicados pelas letras. “A” representa os indivíduos doentes que o teste acusou como de fato doente, ou seja, os verdadeiro-positivos. Em “B” temos pessoas sadias que foram acusadas de doentes pelo

teste, os falso-positivos. “C” mostra os indivíduos doentes que o teste falhou em detectar a doença, que seriam os falso-negativos. Por fim, em “D” vemos os indivíduos sadios que o teste também mostrou como sadios, os verdadeiro-negativos.

Chegando ao assunto principal desse capítulo, podemos definir sensibilidade como a capacidade de determinada ferramenta para identificar indivíduos doentes. Matematicamente, considerando um teste laboratorial qualquer, esse conceito é representado por:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de indivíduos doentes com resultado positivo}}{\text{N}^\circ \text{ de indivíduos doentes com resultado positivo} + \text{N}^\circ \text{ de indivíduos doentes com resultado negativo}}$$

Assim, observa-se que quanto maior o número de indivíduos doentes com resultado negativo (falso-negativos), menor será a sensibilidade. Em outras palavras, podemos dizer que quanto maior a sensibilidade, menor o número de falso-negativos.

Por outro lado, especificidade é a capacidade da ferramenta de detectar indivíduos sadios. Representa-se da seguinte forma:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de indivíduos sadios com resultado negativo}}{\text{N}^\circ \text{ de indivíduos sadios com resultado negativo} + \text{N}^\circ \text{ de indivíduos sadios com resultado positivo}}$$

Fazendo a mesma análise que para a fórmula anterior, vê-se que quanto maior o número de indivíduos sadios com resultado positivo (falso-positivos), menor a especificidade. Logo, quanto maior a especificidade, menor o número de falso-positivos.

Em suma, podemos sintetizar a representação matemática desses conceitos por meio da Tabela 10, sendo sensibilidade $A/(A+C)$ e especificidade $D/(C+B)$. Perceba que a ideia é estabelecer, dentre os pacientes sabidamente doentes ou sadios, uma proporção entre os resultados corretos do teste com o total.

É importante lembrar que sempre se deve comparar o teste do qual se quer extrair essas variáveis com o dado obtido do teste de referência para o diagnóstico de determinada doença, comumente chamado de teste padrão-ouro por possuir a mais elevada sensibilidade e especificidade, chegando o mais próximo do teste ideal. Por exemplo, quando se quer definir a sensibilidade e especificidade da radiografia de tórax para diagnóstico de câncer de pulmão, é necessário comparar esse exame com a biópsia pulmonar, que é o teste padrão-ouro para essa doença.

O teste ideal teria 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, implicando em apenas duas possibilidades: todos os doentes teriam resultado positivo e todos os sadios teriam resultado negativo. Contudo, os testes reais não possuem 100% de especificidade nem sensibilidade. Inclusive, em alguns testes, principalmente os sorológicos, a sensibilidade e a especificidade são inversamente proporcionais entre si. Nessas situações, a curva ROC (*receiver operating characteristics*) é usada para definir o melhor ponto de corte com base nessas duas variáveis (esse tema será abordado com maior profundidade nos próximos capítulos).

Em um sentido mais prático, quando o resultado de um exame de alta sensibilidade é negativo, muito provavelmente o indivíduo de fato não está doente. Por exemplo, em um teste hipotético para malária com 90% de sensibilidade e 40% de especificidade, a cada 100 indivíduos testados, apenas 10% dentre os doentes terão resultado negativo, mas 60% dentre os sadios terão resultado positivo.

Assim, esse tipo de exame é importante para triagens, porque diminui as chances de falso-negativos, apesar de poder haver muitos falso-positivos. Ou seja, dificilmente um paciente doente teria resultado negativo.

Tabela 2 – Tabela de contingência de um teste diagnóstico para Malária

TESTE PADRÃO-OURO PARA MALÁRIA			
		Doentes	Sadios
<i>Teste hipotético para malária</i>	Positivo	90 (Verdadeiro-positivo)	60 (Falso-positivo)
	Negativo	10 (Falso-negativo)	40 (Verdadeiro-negativo)

Tabela 2: Baseando-se na Tabela 1 para ilustrar nosso exemplo, cria-se essa tabela. Observe a elevada quantidade de falso-positivo, que indica o risco de um paciente saudável ser taxado de doente, justificando porque não se deve priorizar esse tipo de exame para confirmação diagnóstica. No entanto, a quantidade de falso-negativo é muito reduzida, sendo muito difícil uma pessoa doente não ser detectada, sendo, por isso, um bom método para triagens.

Além da triagem, é interessante usar testes com essas características quando o paciente pode ser muito prejudicado caso não haja o diagnóstico. Por exemplo, ao menor indício na prática clínica de encefalite herpética deve ser iniciado o tratamento com Aciclovir, mesmo que a evidência para confirmar a doença seja baixa, pois a morbimortalidade associada com a postergação ou ausência do tratamento é bastante grande. Veja a Tabela 2 para um maior esclarecimento desse exemplo.

Já a positividade em um exame de alta especificidade aponta para um muito provável diagnóstico verdadeiramente positivo. Dessa forma, a cada 100 pacientes submetidos a um teste hipotético para febre amarela com 50% de sensibilidade e 95%

de especificidade, 50% dos doentes serão falso-negativos e 5% dos sadios serão falso-positivos. Portanto, trata-se de um tipo de exame que pode indicar muitos pacientes doentes como negativos, mas, quando se tem um resultado positivo, é muito provável que o paciente realmente esteja doente. Para melhor entendimento desse exemplo, veja a Tabela 3.

Tabela 3 – Tabela de contingência de um teste diagnóstico para Febre Amarela

TESTE PADRÃO-OURO PARA FEBRE AMARELA			
		Doentes	Sadios
<i>Teste hipotético para febre amarela</i>	Positivo	90 (Verdadeiro-positivo)	5 (Falso-positivo)
	Negativo	90 (Falso-negativo)	95 (Verdadeiro-negativo)

Tabela 3: Vemos aqui outra sistematização baseada na Tabela 1. Observe que a quantidade de falso-negativo foi bastante elevada, por isso não ser um bom teste para triagem (seriam diagnósticos que “passariam” sem serem vistos com maior atenção. Veja também que a quantidade de falso-positivo já é bastante pequena, isto é, dificilmente esse teste acusaria uma pessoa saída de ser doente, por isso é um bom método para confirmar diagnósticos. Faça o exercício de calcular a sensibilidade e especificidade de acordo com essa tabela.

Torna-se útil, pois, para confirmar o diagnóstico em pessoas que já foram triadas por outro exame muito sensível ou por outros métodos (seja clínico, laboratorial ou radiológico), pois dificilmente um paciente sadio teria resultado positivo. Por exemplo, uma das maneiras para o diagnosticar HIV consiste em um imunoensaio

de 4ª geração que deve ser confirmado por um teste molecular. Caso a ordem seja invertida e se realize primeiro o teste molecular, haveria muitos resultados falsos-negativos, pois se trata de um teste menos sensível.

Por esse motivo muitas doenças são diagnosticadas em duas etapas, havendo primeiro um teste de triagem (alta sensibilidade) seguido de um teste confirmatório (alta especificidade), devendo ser seguida essa ordem para reduzir a probabilidade de uma pessoa doente não ser detectada durante a investigação. Por exemplo, para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, primeiro se opta por fazer a relação entre concentração de aldosterona plasmática e a atividade de renina plasmática para triar pacientes. Caso seja indicativo dessa doença, confirma-se o diagnóstico pelo teste da sobrecarga com sódio.

É importante lembrar que sensibilidade e especificidade são características próprias do teste em análise, sendo independente de outras variáveis, como da prevalência da doença, mas podem variar dependendo da extensão e/ou gravidade dessa. Por exemplo, em um exame de imagem da tireoide, quanto maior for o nódulo tireoidiano, maior a chance de ele ser detectado.

Outra consideração a ser feita reside no fato de que a obtenção dos valores de sensibilidade e especificidade ocorrem mediante pesquisas epidemiológicas e extrapoladas para a prática clínica. Por conseguinte, é assumido que a população atendida pelo serviço de saúde é semelhante à população investigada na pesquisa. Esse fato deve ser compreendido especialmente quando não se têm estudos a respeito de determinado exame na população atendida, visto que pode haver heterogeneidade nas duas amostras populacionais que alterem a precisão do exame.

Por fim, podemos praticar o que aprendemos com outro exemplo. Supondo que estamos atendendo um paciente com suspeita de trombose venosa profunda (TVP) e precisamos confirmar o diagnóstico. Nesse caso, a princípio, podemos pensar em 3 exames: medição do D-dímero, ultrassonografia e venografia contrastada. O primeiro passo seria fazer uma triagem com um exame de alta sensibilidade, nesse caso, a medição do D-dímero. Assim, caso seja negativo, podemos excluir a TVP e investigar outras doenças. Todavia, se der positivo, ainda precisamos confirmar o diagnóstico pela possibilidade elevada de ser um falso-positivo. Para confirmação, é necessário um exame muito específico, sendo o melhor exame a venografia contrastada, mas entramos aqui em outro problema: se trata de um exame muito invasivo e arriscado. Portanto, como a ultrassonografia também é bastante específica, opta-se por esse exame. Caso positivo, confirma-se TVP e caso negativo, exclui-se.

É importante salientar que, mesmo existindo testes altamente específicos e sensíveis, o olhar clínico não deve ser menosprezado. Dessa forma, no mesmo caso acima relatado, caso chegasse um teste D-dímero positivo e uma ultrassonografia negativa, se houver forte indício clínico, ainda não se pode afastar completamente a hipótese. Afinal de contas, não é impossível um teste muito específico gerar um resultado falso-negativo.

CONCLUSÃO

Muito mais que apenas um conhecimento teórico utilizado em pesquisa, os conceitos de sensibilidade e especificidade estão presentes no cotidiano da prática clínica. Dessa forma, é imprescindível que sejam exercitados constantemente para que se tenha excelência tanto na indicação de exames, evitando custos

desnecessários, por exemplo, como na interpretação adequada do resultado obtido.

REFERÊNCIAS

EL DIB, R (Org.). **Guia prático de medicina baseada em evidências**. São Paulo: Cultura acadêmica, 2014. 118 p.

GUIMARÃES, M.C.S. Exames de laboratório: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, n. 2, p. 117-120, Abr/Jun. 1985.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual técnico para diagnóstico de infecção pelo HIV**. 3ed. Brasília, 2016.

SOUZA, W.V. et al. Microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil: características epidemiológicas e avaliação da acurácia diagnóstica dos pontos de corte adotados para notificação de caso. **Cadernos de saúde pública**, v. 32, n. 4, p. 1-8, Abr. 2016.

WILBUR, J; SHIAN, B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. **American Family Physician**, v. 86, n. 10, p. 913-919, Nov. 2012.

CAPÍTULO 15

VALOR PREDITIVO

João Victor de Sousa Cabral
Melissa Yolanda Soares Melo
Ítalo Medeiros de Azevedo

Antes de iniciar a leitura deste capítulo, tenha certeza de que compreendeu bem os conceitos de sensibilidade, especificidade e acurácia. Só assim ficará mais fácil a compreensão sobre o significado e a importância do valor preditivo. Caso necessário, retorne aos capítulos anteriores para consolidar esse aprendizado.

Entender o conceito de valor preditivo é importante para sabermos a utilidade dos métodos diagnósticos na prática clínica. No nosso exercício profissional, partindo de um quadro clínico, elaboramos nossas hipóteses diagnósticas e pensamos nos exames que devem ser solicitados para confirmar ou afastar nossas suspeitas. Nesse contexto, nosso objetivo, ao final da leitura deste capítulo, é fazer com que você seja capaz de saber quando solicitar determinado exame e como interpretar o que um resultado positivo

VALOR PREDITIVO

ou negativo significa a depender do paciente e da forma como ele se apresenta.

Figura 1 – Representa uma tabela 2x2 para um estudo de validação de testes diagnósticos ou de rastreamento

	Doente (A + C)	Não Doentes (B + D)
Teste positivo (A + B)	A (Verdadeiro positivo)	B (Falso positivo)
Teste Negativo (C + D)	C (Falso negativo)	D (Verdadeiro negativo)

A tabela 2x2 expressa os resultados de um estudo de validação para testes diagnósticos ou de rastreamento.

CONCEITOS

Diante dos métodos diagnósticos, precisamos questionar se tal método é **acurado, preciso e, por sua vez, se é útil clinicamente.**

Para ser acurado, um teste deve ter a capacidade de influenciar corretamente nosso pensamento com relação à presença ou à ausência da doença. Isto é, **acurácia é a capacidade do método de acertar o diagnóstico**, podendo ser entendida como um conjunto composto por sensibilidade e especificidade. De forma estatística, é o percentual de resultados corretos do teste – $(a + d / (a + b + c + d))$ – de modo que, quanto melhor a acurácia, maior a influência desse teste na probabilidade de o indivíduo ter a doença.

Já que a acurácia avalia a proporção de todos os testes corretos (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos) sobre todos os resultados obtidos, esse valor percentual não é útil, pois representa apenas uma mistura de testes positivos e negativos. Com isso, a melhor maneira de analisar a acurácia e, portanto, determinar se um método é acurado, seria por meio da razão de probabilidade (RP). Também chamada de razão de verossimilhança (*likelihood ratio*), a RP é um parâmetro que combina sensibilidade e especificidade para calcular a probabilidade de doença após um teste positivo ou negativo.

A **razão de probabilidade positiva (RP positiva)** é definida por: $\text{Sensibilidade}/(1 - \text{Especificidade})$ e representa o quanto um método de resultado positivo aumenta a chance de um indivíduo ser doente. **Quanto mais alto este número, maior a probabilidade e melhor o teste.** Temos como parâmetros os seguintes valores:

- RP positiva > 10: acurácia ótima; grande influência na probabilidade;
- RP positiva 5 - 10: acurácia moderada; moderada influência na probabilidade;
- RP positiva 2 - 5: acurácia pequena; pequena influência na probabilidade;
- RP positiva 1 - 2: acurácia nula; mínima ou nenhuma influência na probabilidade.

Por outro lado, a **razão de probabilidade negativa (RP negativa)** é definida por: $(1 - \text{Sensibilidade})/\text{Especificidade}$ e, assim, representa o quanto um método de resultado negativo aumenta a chance de um indivíduo ser saudável. **Quanto menor, ou seja, mais próximo ao zero, menor a probabilidade de doença se o teste for negativo.** Temos como parâmetro os seguintes valores:

- RP negativa $< 0,1$: acurácia ótima; grande influência na probabilidade;
- RP negativa $0,1 - 0,2$: acurácia moderada; moderada influência na probabilidade;
- RP negativa $0,2 - 0,5$: acurácia pequena; pequena influência na probabilidade;
- RP negativa $0,5 - 1,0$: acurácia nula; mínima ou nenhuma influência na probabilidade.

Dando seguimento, vamos introduzir o conceito de valor preditivo (positivo e negativo). **Valor preditivo é a probabilidade pós-teste**. Isto é, conhecendo-se a probabilidade pré-teste (quadro clínico) de uma pessoa apresentar certa doença, dependendo do resultado do exame (se positivo ou negativo), conhecemos a probabilidade pós-teste de ela ter essa doença.

O **valor preditivo positivo** responde à seguinte pergunta: **se o teste for positivo, qual a probabilidade de o indivíduo ser realmente doente?** Em termos matemáticos, representa o número de doentes dentre os testes positivos sobre o número de todos os testes positivos, em que **VPP = $(a / (a + b))$** . Ou seja, é a probabilidade pós-teste.

Por sua vez, o **valor preditivo negativo** responde à seguinte pergunta: **se o teste for negativo, qual a probabilidade de o indivíduo ser realmente saudável?** Em termos matemáticos, representa o número de saudáveis dentre os testes negativos, dividido pelo número total de testes negativos, ou seja, é o complemento da probabilidade pós-teste de doença, sendo representado por **VPN = $(d / (c + d))$** . Por exemplo, caso o resultado negativo de um exame altere a probabilidade pré-teste de a pessoa possuir a doença para 30% (probabilidade pós-teste), o valor preditivo

negativo será 70%, uma vez que VPN é igual a 100 – probabilidade pós-teste (VPP), visto que VPN significa a chance da pessoa não ter a doença (ser realmente saudável).

Observe que valor preditivo não é uma propriedade do teste, mas sim do paciente submetido a determinado exame. Dessa forma, o VP varia de acordo com a prevalência da doença, até porque muda a probabilidade pré-teste. Por outro lado, sensibilidade e especificidade são propriedades intrínsecas do método diagnóstico, que não dependem da prevalência da doença, mas, podem variar dependendo da extensão e/ou gravidade desta. Por exemplo, em um exame de imagem da tireoide, quanto maior for o nódulo tireoidiano, maior a chance de ele ser detectado.

Neste momento, você deve estar se perguntando como surge o conhecimento sobre a acurácia de um método diagnóstico. Pois bem, é proveniente de evidências científicas também! Metodologicamente, consiste na realização do método em estudo com a posterior checagem se este método foi capaz de detectar os doentes (sensibilidade) e detectar os saudáveis (especificidade). Deste modo, é fundamental saber quem é realmente doente ou saudável para avaliar se o método faz essa distinção corretamente e, para isso, os pacientes realizam também outro exame, chamado de padrão-ouro, teoricamente melhor do que o exame que está sendo avaliado.

Em relação ao conceito de precisão, para saber se um método é preciso, é importante observar o intervalo de confiança das estimativas da sensibilidade e especificidade. Por exemplo, um novo método pode ter especificidade de 80% e, no entanto, apresentar um intervalo de confiança que varia de 55% a 92%. Ou seja, não possui uma estimativa precisa. Quanto maior a amostra

(N) de um estudo, mais preciso ele tenderá a ser e menor será o seu intervalo de confiança.

Bom, já entendemos então o que seria um método acurado e preciso, falta responder a última pergunta: **qual a utilidade clínica?**

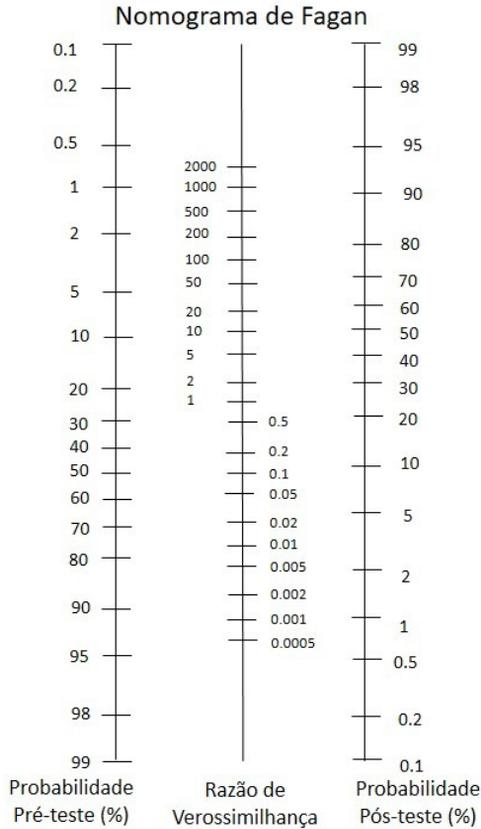
Primeiro, o exame deve ser capaz de influenciar o nosso pensamento em relação à probabilidade de doença. Se pensarmos que a medicina é probabilística, assim como os métodos diagnósticos, ficará mais fácil saber quando um teste será ou não útil; isto é, será que esse método é capaz de mudar o que estamos pensando a respeito do paciente? Ainda assim não podemos dizer se um método é ou não útil.

Segundo, temos que avaliar o benefício proveniente da realização do método diagnóstico, tendo em mente que a cascata de intervenções decorrente do resultado (positivo ou negativo) do exame deve reduzir o risco do paciente. Lembre-se, além de não trazer benefício ao paciente, corremos o risco de causar-lhe malefício.

CÁLCULO DO VALOR PREDITIVO

Ótimo, agora já sabemos como avaliar se um método é acurado, preciso e útil. Mas como calcular o valor preditivo do teste?

Figura 2 – Nomograma de Fagan



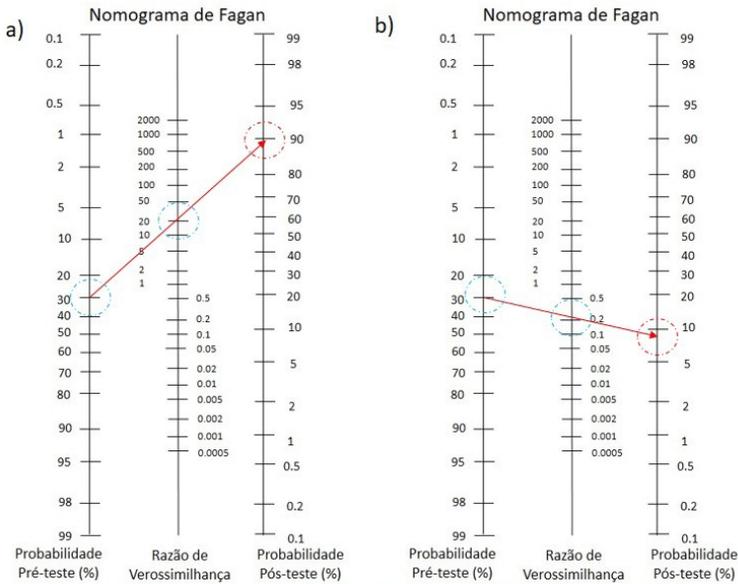
Bom, já adiantamos acima algumas fórmulas para calculá-lo, mas seria necessário montar a tabela 2x2 (figura 1) para conhecer os valores numéricos de a, b, c e d. Entretanto, para conhecer esses valores você teria que buscá-los no estudo que validou o teste diagnóstico/rastreamento de interesse, o que não seria nada prático (por outro lado, valeria a pena para avaliar a precisão do método, está lembrado?). Dessa forma, uma alternativa para

VALOR PREDITIVO

este cálculo é conhecer a probabilidade pré-teste do paciente em apresentar determinada doença. A partir desse valor, aplicando a razão de probabilidade positiva ou negativa (dependendo se o resultado do exame foi positivo ou negativo), chega-se ao valor preditivo. Para isso, você tem a opção de utilizar o nomograma de Fagan (figura 2).

Por exemplo, digamos que a probabilidade pré-teste de um paciente apresentar tromboembolia pulmonar (TEP) é de 30%. Você decide submeter esse paciente a uma angiotomografia (sensibilidade 83% e especificidade 96%), sabendo que esse exame tem uma razão de probabilidade positiva de aproximadamente 20 ($0,83/(1-0,96)$) e uma razão de probabilidade negativa de aproximadamente 0,18 ($((1 - 0,83)/0,96)$). Pelo nomograma de Fagan, isso significa que, caso a angiotomografia (angioTC) tenha um resultado positivo, teremos um valor preditivo positivo de 90% (probabilidade pós-teste). Por outro lado, caso a angiotomografia tenha um resultado negativo, teremos um valor preditivo positivo de aproximadamente 7% (e valor preditivo negativo de 93%). Veja a figura 3.

Figura 3 – Nomograma de Fagan exemplificado



a) Descreve o valor preditivo positivo (probabilidade pós-teste) para uma probabilidade pré-teste de 30% e razão de verossimilhança positiva de 20. b) Descreve o valor preditivo positivo (probabilidade pós-teste) para uma probabilidade pré-teste de 30% e razão de verossimilhança negativa de 0.18. OBS: O valor preditivo negativo é o complemento do valor preditivo positivo, então o VPN é de aproximadamente 10% em (a) e aproximadamente 93% em (b)

No caso exemplificado, estamos diante de uma situação em que temos que decidir com prontidão se iremos anticoagular ou não o paciente. Ora, temos inicialmente um paciente com 30% de chance de apresentar tromboembolia pulmonar (probabilidade pré-teste), mas, essa probabilidade não me dá muita segurança em tomar tal medida terapêutica! É uma probabilidade intermediária. Pensando assim, solicitamos um exame que irá influenciar no pensamento em relação à probabilidade de doença, que no caso, foi a angiotomografia. O resultado desse exame trará algum benefício ao paciente? Claro! Como vimos, caso o resultado seja positivo, há uma probabilidade pós-teste de 90% de ser TEP.

Veja bem, o mesmo paciente que se apresentou à emergência com sinais e sintomas que levaram a uma possibilidade pré-teste de 30% para TEP, após a realização do exame e demonstração de um resultado positivo para a doença, possui uma chance de 90% de realmente ter TEP. Com essa chance, sim temos segurança para instituir uma terapêutica adequada para o paciente. Pensaríamos da mesma forma para um resultado negativo, reduzindo a chance de ser TEP de 30% para 7%, o que nos faria buscar outras hipóteses diagnósticas para o caso.

PROBABILIDADE PRÉ-TESTE

Agora você deve estar se perguntando como descobrir a probabilidade pré-teste para determinada doença, certo? A **probabilidade pré-teste** é definida como a **probabilidade de um paciente ter a doença antes que o resultado do teste diagnóstico seja conhecido**. Ela é especialmente útil para interpretar os resultados de um teste diagnóstico; selecionar um ou mais testes diagnósticos; definir o início ou não da terapia (sem exames adicionais ou enquanto aguarda novos testes) e decidir se vale a pena testar.

A forma mais básica de estimarmos a probabilidade pré-teste de uma doença é chamando a probabilidade (P) de prevalência geral de uma doença, a qual pode ser calculada como a proporção de pacientes com a doença, dentre todos os pacientes que apresentam os sintomas, tanto os com a doença quanto os sem. Para isto, usamos a seguinte equação: $P(D+) = D+ / (D+ + D-)$, em que D+ indica o número de pacientes com a doença, D- indica o número de pacientes sem a doença e P(D+) a probabilidade da doença.

Por exemplo, pesquisadores norte-americanos estudaram as doenças subjacentes encontradas em pacientes adultos que

procuraram o pronto-socorro com queixa de cefaleia. O número total de participantes foi de 5198, dos quais 3208 receberam o diagnóstico de enxaqueca. Então, a estimativa da probabilidade de enxaqueca para esse estudo é de aproximadamente 60% (3208/5198). Ou seja, na minha prática, se eu atendo um paciente adulto na emergência com queixa de cefaleia, já parto de uma probabilidade pré-teste de 60% de que seja enxaqueca.

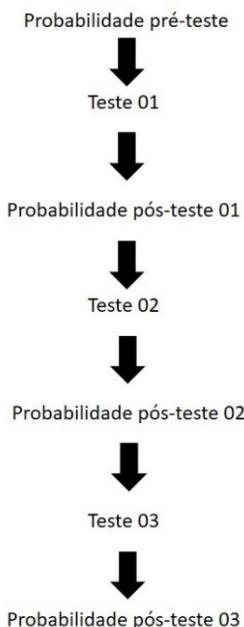
Há também outras duas formas de estimar a probabilidade pré-teste: análise sequencial e análise multivariada.

Segundo o Teorema de Bayes, se a probabilidade pré-teste de uma determinada doença é conhecida e a sensibilidade e especificidade de um teste também são conhecidos, então é possível calcular a probabilidade pós-teste. Ainda, caso dois testes sejam feitos em sequência, a probabilidade pós-teste (seja ela positiva ou negativa) do primeiro, será a nova probabilidade pré-teste do segundo exame e assim sucessivamente (**análise sequencial**, figura 4). Fazendo isso, uma suposição importante é aventada no uso incondicional do teorema de Bayes: que a sensibilidade e a especificidade de um teste são as mesmas em várias populações e que, para a análise sequencial, cada teste é independente um do outro. Sendo mais claro, independência de um teste em relação ao outro significa dizer que a sensibilidade e a especificidade de um teste se mantêm as mesmas, independente do resultado do outro teste ser positivo ou negativo. Dessa forma, tenha em mente que essa análise sequencial não se torna adequada quanto mais exames sejam feitos, uma vez que os erros serão cumulativos.

Por exemplo (para entender veja a figura 4), chega um paciente ao pronto-socorro com queixa de tosse e você parte de uma probabilidade pré-teste basal de que o paciente tenha uma infecção respiratória. Você, então, pergunta se a tosse é produtiva (teste 1),

o que te dá uma probabilidade positiva ou negativa a depender da resposta do paciente. Digamos que a tosse seja produtiva e, assim, você já parte de uma probabilidade pré-teste diferente (tosse e produtiva). Pergunta, ainda, se o escarro é amarelado (teste 2) e, dessa forma, modifica novamente a probabilidade pós-teste, uma vez que, agora, são dois os fatores que interferem: tosse produtiva + escarro amarelado.

Figura 4 – Representação esquemática de testes diagnósticos em série



No entanto, perceba que essa forma de análise talvez não seja a ideal, visto que, quando temos múltiplas informações, temos que levar em conta que estas são independentes uma da outra, mas que há a possibilidade de haver certa redundância entre elas. Tomando

este caso como exemplo, percebemos que parte da informação de que o escarro é amarelado é diminuída, uma vez que já sabemos que há expectoração associada a tosse. Exemplificamos com relação ao fluxo diagnóstico usando perguntas da anamnese, mas esse raciocínio também é válido para exames.

Quando se têm muitas variáveis preditoras entra em pauta a **análise multivariada (modelos preditores)**, em que uma variável será ajustada com relação a outra e somente o valor específico daquela informação restará, uma vez que serão retirados os valores agregados de outras informações que podem causar interferência (ou seja, informações redundantes). Isso é chamado de valor preditor independente.

Nesse contexto, o ajuste faz com que a importância de cada variável diminua, mas contribui para que o efeito real de cada uma seja mantido. Assim, a análise do impacto de cada variável é feita em conjunto, não de forma sequencial, e essa é a forma ideal de análise, caso existam múltiplas variáveis. Entretanto, como na prática clínica não temos modelos preditores para todas as doenças, acabamos tendo que recorrer à análise sequencial.

Por exemplo, o escore de Wells – modelo preditor que estratifica os pacientes pela probabilidade pré-teste de apresentarem tromboembolia pulmonar – traz diversas variáveis preditoras, cujo conjunto trará uma informação acerca da probabilidade pré-teste daquele paciente apresentar TEP, o que interferirá na solicitação de exames apropriados e no manejo terapêutico.

CONCLUSÃO

O que fazer com todas essas informações? Mude sua prática clínica! Quer mesmo pedir um exame que tem razão de probabilidade positiva de 2 e negativa de 0,8? Se o paciente em questão

tiver baixa probabilidade pré-teste, esse exame te dará um valor preditivo positivo baixo (se positivo) e negativo baixo também (se negativo). Que bem isso faria ao paciente? Não utilize o jargão “por desencargo de consciência” na sua rotina.

Figura 5 – Resumo de fórmulas úteis

Sensibilidade	$a/(a+c)$
Especificidade	$d/(b+d)$
Acurácia	$(a+d) / (a+b+c+d)$
Razão de verossimilhança positiva	Sensibilidade/ (1-especificidade)
Razão de verossimilhança negativa	(1 - Sensibilidade/ especificidade)
Valor preditivo positivo	$a/(a+b)$
Valor preditivo negativo	$d/(c+d)$

Resumo dos cálculos das principais características dos testes de triagem

REFERÊNCIAS

- BENSEÑOR, I. M. Anamnese, exame clínico e exames complementares como testes diagnósticos. **Revista de Medicina**, v. 92, n. 4, p. 236-241, 2013. ISSN 1679-9836.
- CORREIA, L. C. L. Como analisar criticamente um artigo sobre acurácia. **Blog Medicina Baseada em Evidências**. 2011. Disponível em: <<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/>>.
- CORREIA, L. C. L. O paradigma do benefício de métodos diagnósticos. **Blog Medicina Baseada em Evidências**. 2011. Disponível em: <<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/>>.

CORREIA, L. C. L. O que é acurácia? **Blog Medicina Baseada em Evidências**. 2011. Disponível em: <<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/>>.

CORREIA, L. C. L. Utilidade de métodos diagnósticos. **Blog Medicina Baseada em Evidências**. 2011. Disponível em: <<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/>>.

CRONIN, P. Evidence-based radiology: step 3--critical appraisal of diagnostic literature. **Semin Roentgenol**, v. 44, n. 3, p. 158-165, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ro.2009.03.016>>.

FAGAN, T. J. Nomogram for Bayes theorem. **New England Journal of Medicine**, 1975. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/1143310>>.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. Série Médica, 1996. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\<=p\&nextAction=lnk\&exprSearch=290708\&indexSearch=ID>>.

GOLDSTEIN, J. N. et al. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. **Cephalalgia**, v. 26, n. 6, p. 684-690, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01093.x>>.

GREENHALGH, T. **Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências**, 2015. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS\<=p\&nextAction=lnk\&exprSearch=766454\&indexSearch=ID>>.

SIMON, D.; III, J. R. B. Sensitivity, specificity, and predictive value. **Clinical Methods: The history, physical, and Laboratory Examination**. 3. ed. 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK383/>>.

VALOR PREDITIVO

SOARES, J. et al. **Métodos diagnósticos**: consulta rápida.

2009. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=y8WA__8nT0PwC\&oi=fnd&pg=PT4\&dq=+Soares,%09JLMF+e+cols.+M\C3%A9todos+diagn\C3%B3sticos.+Consulta+r\C3%A1pida.+1\C2\%AA+edi\C3%A7\C3%A3o.+ARTMED,+2002.\&ots=NiCivlqB0q\&sig=QIGn-NYgKdThEn1ahF3bk5JVsi4>.

WEINTRAUB, W. S. et al. A sequential approach to the diagnosis of coronary artery disease using multivariate analysis. **American heart journal**, v. 109, n. 5, p. 999-1005, 1985. ISSN 0002-8703.

WELLS, P. S. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. **Annals of internal Medicine**, 2001. Disponível em: <<http://annals.org/aim/article/714645/excluding-pulmonary-embolism-bedside-without-diagnostic-imaging-management-patients-suspected>>.

CAPÍTULO 16

ACURÁCIA

Henrique de Paula Bedaque

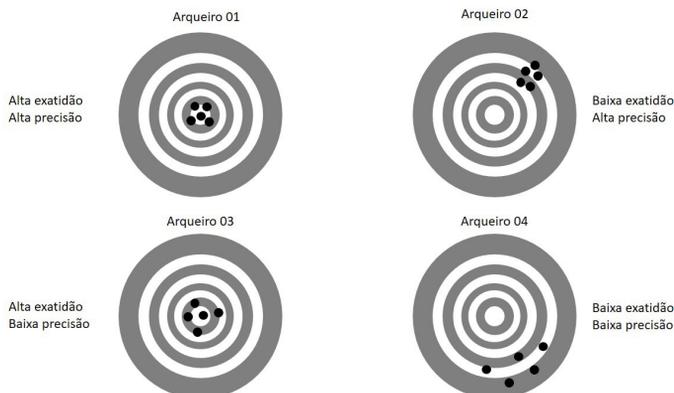
Ítalo Medeiros de Azevedo

Luiz Cândido da Silva Júnior

O conceito de acurácia pode ser compreendido de forma simplista como a capacidade do método diagnóstico acertar o diagnóstico. Entretanto, para um entendimento mais crítico sobre essa conceituação, por vezes esquecido nas discussões sobre escolha diagnóstica, vamos iniciar nossa apresentação conhecendo a Exatidão e a Precisão.

Nesse contexto, a forma mais prática de entender esses dois conceitos é por meio de uma competição de arco e flecha, na qual sabemos que o objetivo dos arqueiros (ponto de referência ou acertar o diagnóstico) é atingir o centro do alvo. Assim, veremos a imagem abaixo representativa de 04 arqueiros e, logo após, iremos discutir cada vocábulo.

Figura 1 – Desenho esquemático de quatro alvos após lançamento de cinco flechas

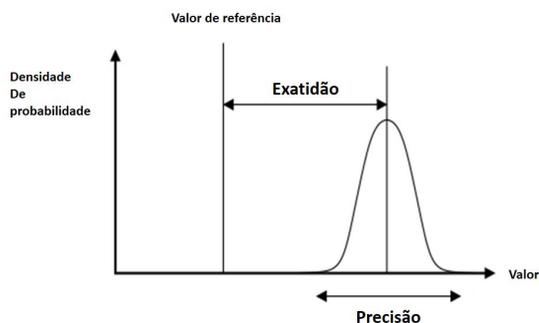


Observando o alvo do arqueiro 01 percebemos que ele consegue acertar sempre muito próximo do ponto central (exatidão) e que todas as flechas também estão muito próximas (precisão), logo ele será o arqueiro mais acurado! Ademais, vendo o arqueiro 02 percebemos que ele já não consegue acertar suas flechas próximas ao ponto central (pouco exato), mas elas continuam próximas umas das outras (muito preciso).

Além disso, avaliando o arqueiro 03 percebemos que ele consegue acertar as flechas muito próximas ao centro (muito exato), porém tem dificuldade de fazer com que todas elas atinjam exatamente o centro (pouca precisão). Por fim, o pior arqueiro é o 04, que não consegue atingir o centro da mira (pouca exatidão) e atinge pontos muito distintos entre si (pouca precisão). Fica fácil perceber esses dois conceitos atentando para a imagem.

Agora vamos nos atentar para uma outra representação esquemática que também tenta explicar ambos os conceitos, mas em forma de gráfico. Vejamos:

Figura 2 – Representação gráfica para compreensão dos conceitos de exatidão e precisão



A figura 2 nos fornece uma curva representando um tipo de teste diagnóstico. Em sua base (precisão) podemos ter muitas possibilidades (base larga) ou poucas possibilidades (base curta), sendo o ideal uma base curta representando uma baixa variabilidade de valores obtidos pelo teste e, conseqüentemente, uma alta precisão. Lembremos dos arqueiros, se as flechas estão distantes entre si seria o equivalente a uma base larga de pouca precisão.

Além disso, para a exatidão temos que a distância do centro da curva para o valor de referência (centro do alvo) irá determinar a exatidão do teste, sendo preferível uma curta distância, pois irá indicar que o resultado do teste diagnóstico consegue informar o real valor, fornecendo uma medida exata. Em analogia com os arqueiros seria o equivalente a dizer que a distância da flecha ao centro do alvo representa a distância da curva ao valor de referência.

Agora que entendemos esses dois conceitos fica muito fácil interpretar de forma mais reflexiva a Acurácia, pois ela pode ser representada pela fórmula:

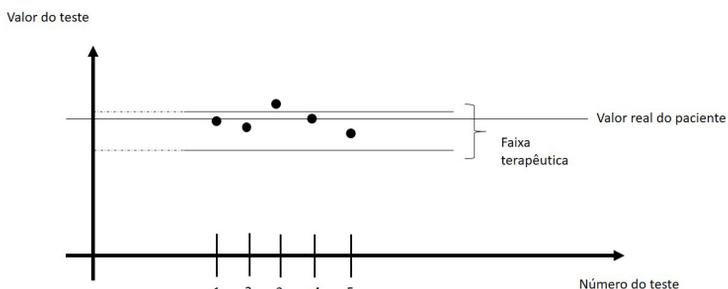
ACURÁCIA = EXATIDÃO + PRECISÃO

Dessa forma, devemos compreender de maneira mais ampla que a acurácia depende do sinergismo da exatidão de um tipo de teste e da sua precisão.

Vamos imaginar um teste com boa exatidão, porém com baixa precisão. Vamos adotar como exemplo uma metodologia para avaliar a dosagem de Lítio no corpo, muito importante para pacientes em tratamento para transtorno bipolar. Nessa situação, é importante saber que o lítio tem uma faixa terapêutica muito estreita, assim, se ele ultrapassar os limites dessa faixa poderá promover efeitos colaterais importantes.

Sendo assim, se pegarmos 05 amostras de sangue do mesmo paciente teremos que todas estarão próximas ao valor real (centro do alvo), entretanto elas estarão distantes umas das outras, com a possibilidade de que algumas delas estejam fora da faixa terapêutica, como na imagem abaixo:

Figura 3 – Representação gráfica dos valores de 05 testes iguais colhidos em tempos distintos



Teste hipotético para dosagem de lítio no sangue.

Sabemos, contudo, que ninguém colhe 05 amostras do mesmo exame no mesmo momento, então suponhamos que um paciente tenha coletado apenas 01 amostra e que por “azar” (acaso) tenha sido logo a que passou da faixa terapêutica (amostra 3). Assim, teremos uma inadequada mudança posológica apenas pela baixa precisão do teste e não pela real concentração do fármaco no sangue.

Entendeu a importância da precisão?

Agora que já compreendemos um pouco mais da importância da precisão vamos nos posicionar de maneira mais próxima da realidade, na qual não é habitual a solicitação de várias repetições do mesmo teste, ou melhor, solicita-se apenas 01 amostra dos

ACURÁCIA

exames. Nesse caso, não temos como avaliar a precisão dentro da acurácia e, portanto, generalizamos que a Acurácia é sinônimo de Exatidão. Logo, a utilização do conceito amplo e completo de acurácia acaba por ser mais empregado em pesquisas que buscam estudar especificamente o teste, sua exatidão e sua precisão.

Entender a importância da exatidão já é mais fácil em nossa experiência cotidiana, pois nos é lógico que se o valor está longe do alvo (pouco exato) ele não irá representar bem a realidade e, logo, não será muito acurado para uso clínico.

Compreendemos os ingredientes que compõem a acurácia e agora iremos aprender de forma simplificada e rápida como calcular se um teste é acurado ou não, utilizando, para isso, o conceito de capacidade de acertar o diagnóstico.

Figura 4 – Representação de uma tabela 2x2

	Pessoas com a doença D+	Pessoas sem a doença D-
Teste positivo para doença E+	a	b
Teste negativo para doença E-	c	d

Na imagem acima temos a representação dos resultados de um novo teste diagnóstico em uma determinada população. É importante perceber que de todas as pessoas com a doença (D+) apenas “a” tem a doença e são positivas no teste (verdadeiros positivos) e os demais doentes “c” tiveram resultado negativo. Ademais, de todas as pessoas sem a doença (D-) apenas “d” tiveram o resultado negativo (verdadeiros negativos) enquanto que “b” não são doentes, mas tiveram resultado positivo no teste.

Nesse contexto, se a acurácia objetiva saber “quantas vezes o teste acertou”, isto é, qual a proporção de acertos (verdadeiros positivos + verdadeiros negativos) dentro de todo espaço amostral (população = a + b + c + d) podemos calcular a acurácia pela seguinte fórmula:

Figura 5 – Fórmula da acurácia

$$\text{Acurácia} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Além disso, para facilitar a compreensão podemos transformar em percentagem multiplicando a equação por 100. Assim, quanto mais próximo de 100% maior é a acurácia do teste e a confiança de que ele irá acertar (o real valor ou real diagnóstico). Portanto, a utilização da acurácia de um determinado teste auxilia em nossa decisão sobre qual exame escolher no processo investigativo da doença de um paciente.

CONCLUSÃO

A acurácia é um conceito amplo que envolve um fundamentação teórica não muitas vezes prática para a clínica diária,

ACURÁCIA

entretanto conhecer sua formação e as informações que podem ser oferecidas podem se tornar importantes ferramentas em uma discussão sobre MBE.

REFERÊNCIAS

GALERA MONICO, Joao Francisco et al. Acurácia e precisão: revendo os conceitos de forma acurada. **Boletim de Ciências Geodésicas**, v. 15, n. 3, 2009.

ZAROS, L. G.; MEDEIROS, H. R. **Bioestatística**. 2. ed. Natal: EDUFRN, 2011. 214 p. Disponível em: <http://sedis.ufrn.br/bibliotecadigital/site/pdf/biologia/Bioestatistica_LIVRO_WEB.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2017.

MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

BS ISO 5725-1: "Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1: **General principles and definitions**." p. 1 (1994)

CAPÍTULO 17

CURVA ROC

Ítalo Medeiros de Azevedo

Pedro Henrique Almeida Fraiman

Ugor Tomaz Fernandes

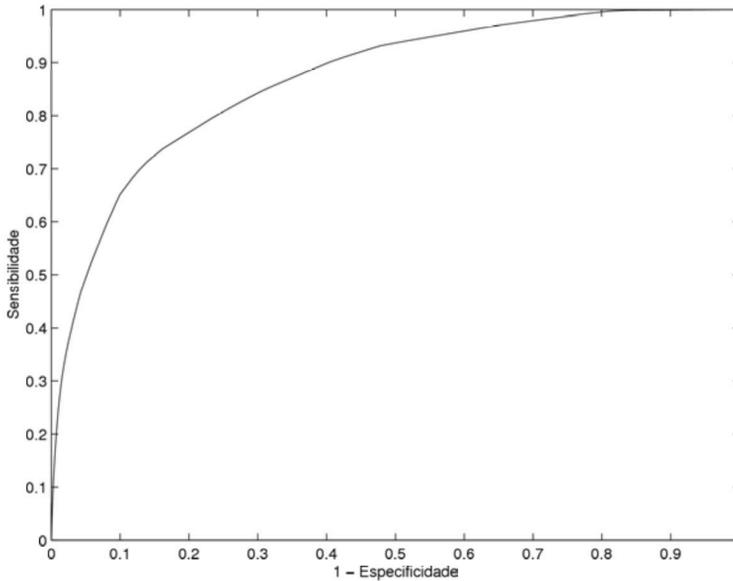
As curvas ROC foram desenvolvidas nos anos 1950 como um produto de pesquisa para analisar a interferência nos sinais de rádio, mostrando a relação entre ruído e sinal. Após um tempo, se percebeu que elas poderiam ser recursos importantes na representação de dados estatísticos em Medicina, auxiliando na decisão clínica, sendo utilizada até hoje. A curva ROC busca apresentar, no contexto da Medicina Baseada em Evidências, a relação entre a sensibilidade e a especificidade de determinado teste.

A ideia central reside na premissa que determinados testes possuem um ponto de corte – frequentemente, determinado arbitrariamente – a qual acima e abaixo deste haverá diferentes desfechos – o que poderíamos chamar de “resultado *positivo*” e

CURVA ROC

“resultado *negativo*”, este que se relaciona com a especificidade e aquele com a sensibilidade.

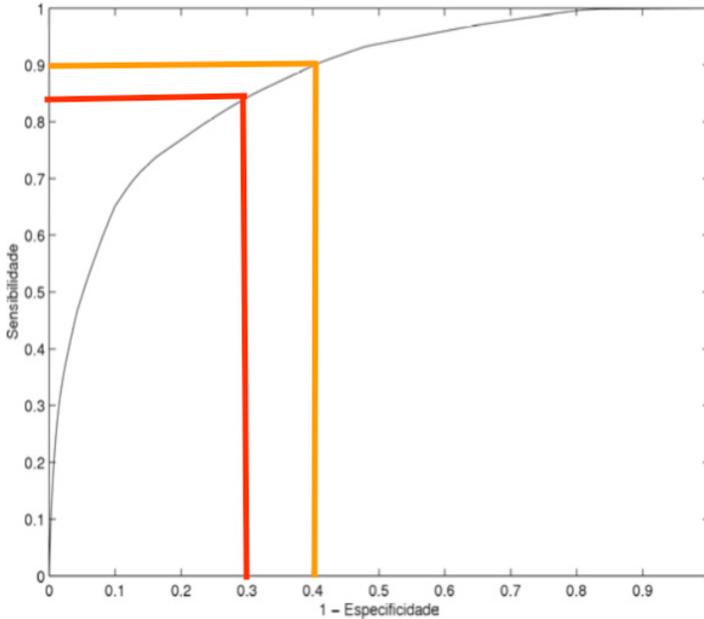
Figura 1 – Exemplo de curva ROC



Tal curva pode ser representada em um gráfico que no eixo vertical está representada a Sensibilidade e no eixo horizontal, corresponde-se a **1 - Especificidade**, conforme vemos na figura 1.

A ideia é mostrar que para qualquer ponto da curva temos um valor correspondente para a sensibilidade e especificidade. E, enquanto progredimos numa determinada direção, perdemos em outra – ou seja, enquanto aumentamos a nossa sensibilidade diagnóstica, diminuimos a especificidade, vice-versa.

Figura 2 – Determinação de pontos de corte pдем ser simplificados na análise da curva ROC



Uma situação que vislumbramos a utilidade disso é na determinação de um ponto de corte para um exame diagnóstico. Suponhamos que estamos desenvolvendo um teste para rastreio do diagnóstico de Diabetes Mellitus, cada ponto da nossa curva ROC é um valor de glicemia. Então, observando a figura 2, percebemos que se determinado valor correspondente da glicemia, digamos, 100 mg/dL, referente à marcação laranja, estamos com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 60%; então, se utilizássemos, a marcação vermelha, uma suposta glicemia de 126 mg/dL, modificaríamos a sensibilidade para 85% e uma especificidade de 70%. Portanto, admitindo um ponto de corte como a partir de 126 mg/dL, aumentaríamos a especificidade do

teste, reduzindo a quantidade de falsos positivos, eventualmente diagnosticados. Em geral, o ponto de corte está no ponto extremo da curva, como veremos adiante, devido representar a maior acurácia, ou seja, uma maior proporção de testes corretos – verdadeiros positivos e negativos.

Quando analisamos uma Curva ROC, devemos estar atentos a principal variável que ela busca traduzir: a **acurácia** de um teste.

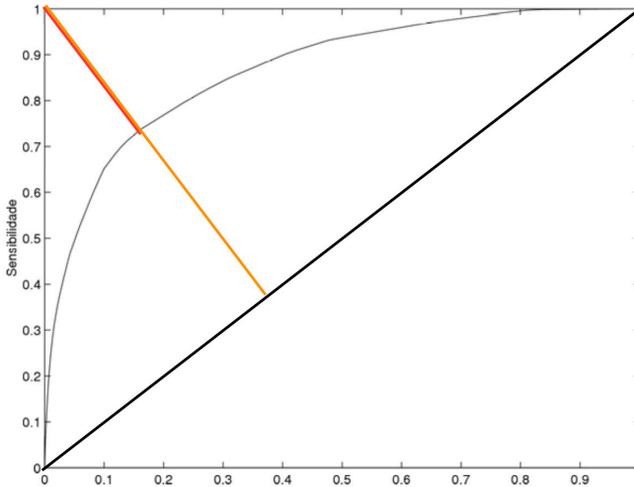
A análise da acurácia é simplificada pelo recurso gráfico que é permitido pela curva. Com isso, uma nova variável é trazida à tona: a área abaixo da curva [ROC], conhecida pela sigla inglesa *Area Under the Curve* (AUC). A utilização da AUC é possibilitada por lidarmos, neste caso, com uma variável não paramétrica, sendo a noção principal que este valor a ser determinado pode variar entre 0.5 e 1.0. Logo, valores maiores de AUC traduzem uma maior acurácia, portanto um *teste organizado*; enquanto, valores mais próximos de 0.5 refletem uma menor acurácia, sendo um *teste desorganizado*.

Dispensando o formalismo matemático, posto que a determinação da AUC, na maioria dos casos, envolveria a utilização do cálculo integral, temos um recurso mais próximo da realidade que se equivale ao conceito de AUC e acurácia que tanto desejamos ao analisar uma curva ROC no contexto da Medicina Baseada em Evidências.

Se traçarmos uma reta entre o ponto mais próximo da curva e o ponto do gráfico (0;1) (Este ponto é o ponto em que haveria a maior sensibilidade e a maior especificidade, ambas 100%) e comparamos duas curvas, quanto menor o segmento traçado, maior será a acurácia permitida por aquele teste. Além disso, a sensibilidade e a especificidade do teste avaliado é justamente a correspondente a este ponto mais próximo da curva. Intuitivamente,

podemos notar então, que quanto mais próximo do aspecto retangular, maior a acurácia; por outro lado, quanto mais próximo do aspecto diagonal, menor a acurácia.

Figura 3 – Duas curvas ROC com diferentes acurácias. Quanto mais próximo do formato diagonal, menor a acurácia de um teste



Acima, na figura 3, vemos que a curva mais espessa, de aspecto diagonal, possui uma distância maior até o ponto (0;1), enquanto a curva menos espessa, possui uma distância menor. Logo, a curva menos espessa representa um teste de maior acurácia.

Algumas informações podem ser obtidas com a CURVA ROC a qual não nos deteremos ao método de obtenção, por não ser o foco deste capítulo de iniciação ao estudo de Medicina Baseada em Evidências, porém indicamos o estudo mais aprofundado sobre o assunto em outras referências: sensibilidade do teste, especificidade do teste, tamanho da amostra.

CONCLUSÃO

A curva ROC é um recurso amplo que está envolvido na determinação de pontos de corte de testes diagnósticos, além da possibilidade de comparação, mormente fácil utilização visto a possibilidade inferir várias informações, principalmente, relacionadas à acurácia, possivelmente, a principal informação obtida a partir da curva, apenas pela comparação visual, dispensando muito do preciosismo matemático tão comum na Estatística.

REFERÊNCIAS

Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. **Caspian Journal of Internal Medicine**. 2013;4(2):627-635.

Park SH, Goo JM, Jo C-H. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. **Korean Journal of Radiology**. 2004;5(1):11-18. doi:10.3348/kjr.2004.5.1.11.

CAPÍTULO 18

CAUSALIDADE

Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia

Frederico Galvani Harckbart Carvalho

Henrique de Paula Bedaque

Vimos nos capítulos anteriores diversas análises estatísticas que tem como princípio encontrar associações entre fatores, entretanto acaba por ser um erro comum a interpretação de que ter uma boa estatística é uma condição única para transformar uma associação em um fator causal. Por isso, é importante esse capítulo para desconstruir o costume de entender associação (medido pela bioestatística) como igual a Causalidade.

Vejamos um exemplo para entendermos melhor:

Imaginemos que de um estudo comparando fumantes e não fumantes com o risco de ter câncer de pulmão. Após as análises adequadas chegou-se a um valor de risco relativo de 30, isto é, poderíamos dizer que um fumante tem 30 vezes mais risco de ter câncer de pulmão do que um não fumante.

Entretanto, é essencial notar que apesar de termos uma medida de associação forte (30 vezes mais risco) esse valor não nos permite ainda afirmar com exatidão que “fumar causa câncer de pulmão”, mas apenas que “fumar está fortemente associado a câncer de pulmão”.

O intuito do exemplo é mostrar que necessitamos de mais informações, além da estatística, para transformar um conhecido fator de associação em um fator causal. Dessa forma, para compreender melhor como chegar à conclusão de causalidade voltaremos um pouco no passado para uma das primeiras tentativas de transformação causal voltado para a área da saúde.

POSTULADO DE HENLE KOCH

No século XIX criou-se um postulado que teve como objetivo qualificar a causalidade, porém é importante notar que naquela época ainda se pensava essencialmente no modelo unicausal das doenças, isto é, existia um pensamento primordialmente de doença aguda desencadeada por bactéria, pouco ainda se discutia sobre doenças crônicas (Hipertensão, lúpus e Diabetes).

Vejamos os critérios do Postulado para o organismo patogênico:

- 1) O patógeno deve estar presente em 100% dos casos da doença.
- 2) O patógeno não deve ocorrer, seja de forma casual ou patogênica, em qualquer outra doença.
- 3) Se o patógeno for isolado em cultura e inoculado em susceptíveis ele deve induzir a doença.

Devemos ter em mente que ao cumprir esses critérios temos um patógeno com um importante potencial causal da doença, mas que o descumprimento de um ou mais desses itens não exclui um patógeno como agente suficiente para o desenvolvimento da comorbidade, o que acaba ocorrendo, principalmente, em casos de doenças crônicas com vários fatores desencadeantes e que nem sempre necessitam e patógenos para seu gatilho.

Nesse contexto, temos que o postulado de Henle Koch foi um marco importante na tentativa de se caracterizar fatores causais para doenças, mas que atualmente já não preenche adequadamente essa necessidade para a grande maioria das doenças conhecidas. Assim, novos estudiosos foram complementando e criando novas ideias sobre métodos de transformar um fator em causal.

MODELO DE ROTHMAN

Antes de descrever o critério mais famoso na tentativa de transformação de uma associação em causalidade vamos entender como se deu a mudança de perspectiva unicausal para multivariada. Atualmente o Modelo de Rothman explica bem esse pensamento. Para isso vamos dar conceito a três tipos de causas:

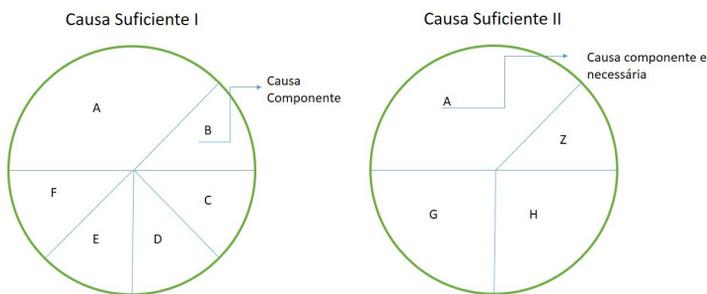
Causa Suficiente: Conjunto de condições ou eventos mínimos que inevitavelmente produzem ou iniciam a doença.

Causa componente: São as unidades causais contidas dentro da causa suficiente.

Causa necessária: Quando a doença só ocorre na presença dela. Logo, estará presente em todas as causas suficientes.

Agora que temos esses três conceitos vamos atentar para a imagem explicativa:

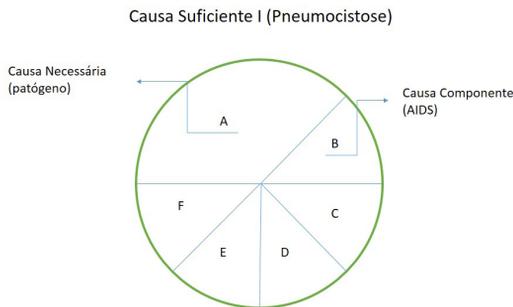
Figura 1 – Representações em pizza de causas componentes, necessárias e suficientes



Observando a imagem percebemos que o círculo (vamos chamar de pizza) representa a causa suficiente, e que dentro dela temos variadas fatias de pizza de tamanhos diferentes, cada uma representando uma causa componente, porém vamos aprofundar informando que uma causa componente pode ser do tipo causa necessária. Vamos aprender com exemplos:

*A Pneumocistose é um tipo de pneumonia que ocorre essencialmente com pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS), dessa forma poderíamos colocar dentro da causa suficiente duas fatias: a primeira seria a presença do patógeno *Pneumocystis jirovecii* (causa componente que também é causa necessária) e a segunda ser um paciente com AIDS (causa componente, mas não necessária, pois existem outros tipos de imunodepressão).*

Figura 2 – Representação de causas para o diagnóstico de pneumocistose



Fica fácil perceber, então, que os múltiplos fatores de risco, sejam eles essenciais ou apenas coadjuvantes, estão dentro da causa suficiente para a ocorrência da doença e, dessa forma, é importante notar que não temos como informar todas as fatias das pizzas de todas as doenças existentes, isto é, não é possível conhecer a totalidade de causas componentes de uma determinada doença.

Entretanto, conhecer todas as causas componentes não é essencial para o intuito de evitar ou tratar a doença, já que evitando uma causa componente não será mais possível completar a causa suficiente! Veja bem: Se a causa suficiente é a mínima necessária para que a doença ocorra ao tirar uma fatia de pizza ela não estará mais completa, logo, a doença não irá ocorrer.

CRITÉRIOS DE BRADFORD HILL

Agora que entendemos como funciona um dos pensamentos aceitos sobre a multicausalidade das doenças vamos focar nossa atenção nos critérios mais conhecido atualmente na tentativa de transformar um fator associado (descoberto, por exemplo, pela estatística) em um fator causal.

Critérios de Bradford Hill (1965):

Tabela 1 – Descrição dos critérios de Bradford Hill

Força da associação	Quanto mais forte for a associação, maiores são as chances dela ser causal
Consistência	Várias pesquisas com achados semelhantes aumentam a chance dela ser causal
Especificidade	Se a presença da causa é necessária para o aparecimento do efeito
Temporalidade	Se o fator precede o desfecho
Gradiente biológico	Se o aumento da causa (hipotética) aumenta o efeito no desfecho
Plausibilidade	Se a relação que está estudando é plausível com o conhecimento atual
Coerência	A interpretação causal não pode ser conflitante com o conhecimento atual
Evidência experimental	Se há experiência que mostrem o aumento da frequência do efeito
Analogia	Ao saber que um antiparasitário pode dar náuseas podemos dizer que por analogia outro antiparasitário também pode causar náuseas

Vamos agora comentar um pouco de cada um desses critérios:

- 1) Força da associação: esse item busca da estatística uma forma de aumentar a chance de fator ser causal quando a associação é forte, mas quando podemos dizer que ela é forte? Podemos dizer que quanto mais distante do valor de nulidade mais forte será a associação. Isso ocorre, pois se acredita que associações fracas poderiam ser explicadas por vieses enquanto associações fortes, mesmo que influenciadas por algum viés, ainda seriam significativas. Assim, a presença de uma associação estatística forte é um dos critérios para a causalidade.
- 2) Consistência: quando se realiza diversas pesquisas sobre esse fator em diferentes populações e, ainda assim, tem-se as mesmas indicações de que há uma relação causal podemos dizer que há consistência nessa relação.
- 3) Especificidade: quando uma causa específica é determinante para sua ocorrência e sua retirada do organismo significa a completa resolução da doença. Nesse item temos um grande conflito decorrente de doenças crônicas, como autoimune, que não existe um fator único determinante, mas diversos. Nesse contexto, a presença de especificidade é respalda a interpretação causal, porém a sua ausência não exclui a possibilidade de uma relação causal.
- 4) Temporalidade: a causa (hipotética) deve necessariamente preceder a doença. Esse é o item obrigatório que não pode ser abandonado em nenhuma análise de causalidade.
- 5) Gradiente biológico: nesse item busca-se uma relação gráfica com a dose-resposta, isto é, quanto maior a exposição ao fator há uma maior chance ou maior gravidade da doença

e vice-versa. Vale informar que esse efeito dose-resposta pode ocorrer complementemente por um viés.

- 6) Plausibilidade: seria plausível diante de todo o conhecimento atual sobre o tema a proposta de fator causal? Essa é a pergunta que deve ser respondida por esse item, temos então que fazer uma revisão da literatura sobre o que já foi estudado sobre esse fator e sobre a doença. Um adendo seria que quando menos se conhece sobre a doença (doenças raras) mais difícil fica excluir a plausibilidade.
- 7) Coerência: esse critério é satisfeito quando não há divergência entre o que é conhecido da história natural da doença e da fisiopatologia dela com o que se está sendo proposto.
- 8) Evidência experimental: nesse item busca-se encontrar estudos que mostrem uma avaliação causal do fator desejado, o que muitas vezes é difícil de ser realizado por questões éticas.
- 9) Analogia: O uso de analogias pode facilitar a compreensão da causalidade do fator. Por exemplo, se uma droga anti-hipertensiva diminui desfechos cardiovasculares outra droga anti-hipertensiva da mesma classe, por analogia, também deve diminuir esses desfechos.

Atualmente o uso dos critérios de Bradford Hill ainda são os mais didáticos para a compreensão de que a estatística não é a condição mínima necessária para considerar um fator como causal. Além disso, atualmente existem novas metodologias mais complexas como no teste de causalidade de Gringer sempre com o intuito de aprimorar a capacidade de transformação causal e de abranger itens ainda não complementemente explicados por Hill.

CONCLUSÃO

Por fim, o conhecimento bioestatístico associado a compreensão do intuito de Hill ao descrever esses 09 critérios é essencialmente suficiente para que o leitor consiga realizar a sua reflexão sobre possíveis fatores causais, transformando a evidência científica em evidência clínica aplicável.

REFERÊNCIAS

- DE ARAÚJO, L. F. S. C.; DALGALARRONDO, P.; BANZATO, C. E. M. On the notion of causality in medicine: addressing Austin Bradford Hill and John L. Mackie. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 41, n. 2, p. 56-61, 2014.
- LUIZ, R. R., STRUCHINER, C. J. **Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 112 p. Disponível em: <www.books.scielo.org>. Acesso em: 04 Jul. 2017.
- MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

MÓDULO 4

CAPÍTULO 19 O ARTIGO CIENTÍFICO, 253

CAPÍTULO 20 COMO PESQUISAR EM BASES DE EVIDÊNCIA?, 299

CAPÍTULO 19

O ARTIGO CIENTÍFICO

Beatriz Aguiar da Silva Carvalho

Elaine Lira Medeiros Bezerra

Henrique de Paula Bedaque

O QUE É ARTIGO CIENTÍFICO?

Desde o início século XXI que os artigos científicos ganharam destaque como importantes ferramentas de disseminação de informação. As descobertas científicas – seja da área da saúde ou não – estão há muitos anos ao nosso redor e a disseminação dessas informações são sempre alvo de grande discussão. Afinal, de que adianta uma grande descoberta, se esta não puder ser compartilhada?

O objetivo deste manual é capacitar o leitor para melhor interpretar e analisar de forma crítica artigos científicos. E, assim, criar uma maneira de sistematizar a leitura de artigos, otimizando

a busca de informações essenciais para a compreensão e a identificação de fontes fidedignas para estudo.

O artigo científico é uma síntese escrita dos resultados obtidos por uma investigação sobre determinado tema cuja divulgação para a população ocorre, geralmente, através de publicações em periódicos especializados. O objetivo principal é ser um meio rápido e resumido de divulgação, apresentando o referencial teórico, a metodologia, discutindo a implicância dos resultados e as principais dificuldades encontradas no processo de investigação.

Nesse contexto, os artigos científicos se apresentam como verdadeiros relatórios que buscam expor algum tipo de descoberta a leitores interessados e, além disso, provar como os autores conseguiram chegar a seus resultados. Qual é a importância disso? Por que simplesmente não informamos apenas os resultados? Por que temos que dedicar tanto tempo para metodologia e discussão?

Nos artigos nada é arbitrário: a dedicação de páginas para referencial teórico, metodologia e discussão torna transparente e fiel a pesquisa realizada e, sobretudo, abre precedente para que outros possam realizar trabalho semelhante – replicabilidade – com o propósito de juntar forças e aumentar a evidência sobre determinado assunto. Além disso, na discussão compara-se os resultados com outras pesquisas, contrárias ou a favor, o que colabora para a construção de um ambiente mais reflexivo e crítico, algo essencial para a formação de uma opinião nos dias atuais.

CABEÇA PENSANTE 40

Por exemplo, quanto maior o número de pesquisas sobre um mesmo medicamento maior fica sua evidência (importância científica), pois melhores análises estatísticas são possíveis decorrentes de melhores revisões sistemáticas e metanálises.

Quanto maior o número de pesquisas sobre um mesmo medicamento, mais seguras são as informações que indicam ou contraindicam seu uso.

Um artigo científico não é simplesmente um ambiente de resultados, mas um relato sucinto – mas completo – sobre os processos para a realização de uma descoberta e uma discussão sobre o próprio tema, com um ou mais pontos de conclusão.

CABEÇA PENSANTE 41

É válido lembrar que uma conclusão pode ser inconclusiva! Isto é, um artigo pode escrever em sua conclusão que seus dados foram incapazes de fornecer evidência significativa sobre algo. Você verá adiante que, na bioestatística, essa é uma possibilidade real (chamamos de efeito “tanto faz”).

Atualmente, posicionados em um mundo altamente globalizado e integrado com a internet os artigos científicos ganharam ainda mais destaque por se mostrar com uma velocidade de disseminação muito maior que livros e congressos. Isso ocorre, pois uma pesquisa terminada em 2017 pode ser publicada semanas após seu término, enquanto que para estar em um livro levará alguns anos.

O que vemos na atualidade, portanto, é o crescimento da importância e do uso dos artigos científicos como ferramentas de ensino-aprendizagem e, por isso, o desenvolvimento de habilidades de leitura de artigos vem ganhando força e relevância. A seguir, passaremos a discutir cada item do artigo científico de forma individualizada, que consiste em: Resumo, Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão, Conclusão, Referências e Apêndice.

RESUMO

Nessa etapa temos sim a importante tarefa de condensar informações relevantes da pesquisa, pois será a “porta de entrada”

do leito ao texto. Todavia, o resumo é, na verdade, muito mais do que uma síntese: ele é a verdadeira propaganda do artigo! Muito além de apenas informar em forma de síntese o conteúdo do artigo, o resumo deve convencer os leitores de que vale a pena dedicar tempo para a leitura completa do texto produzido.

Assim, o foco do resumo não está em contar detalhes, mas em mostrar que as descobertas desta pesquisa são relevantes. É comum, então, que resultados estatísticos mais importantes e/ou impactantes sejam escolhidos, bem como, que a conclusão seja direta e efetiva na demonstração dos desfechos.

Ademais, além do resumo ter um grande papel na publicidade do artigo, não podemos esquecer sua característica de organização metodológica, de modo a ser muito importante que resumos respondam de forma organizada e cronológica às seguintes perguntas:

- 1) *Por que essa pesquisa é importante?*
- 2) *Como essa pesquisa foi realizada?*
- 3) *O que foi encontrado com a pesquisa?*
- 4) *O que os resultados da pesquisa sugerem?*

Essas perguntas podem ser respondidas em diferentes tópicos os quais vão mudar a depender da revista ou base de dados em que se procura. Por exemplo, a revista JAMA (*Journal of American Medical Association*) responde ao segundo questionamento utilizando três tópicos em seu resumo:

- 2) *Como essa pesquisa foi realizada?*

Design, setting and participants

Explosure

Main outcome and measures

Como outro exemplo, a revista NEJM (*New England Journal of Medicine*) responde à mesma pergunta utilizando apenas um tópico:

2) *Como essa pesquisa foi realizada?*

Methods

CABEÇA PENSANTE 42

Recomendamos a leitura de um resumo do JAMA e outro do NEJM para perceber que há diferentes formas de transmitir uma mesma informação. Às vezes, prefere-se dividir a informação em diferentes tópicos para torná-la mais compreensível ou, então, cria-se um único tópico, abordando-o de forma mais direta.

Se cada resumo tem suas peculiaridades como posso sistematizar minha leitura? Quais são as informações que não posso deixar de saber? A resposta das 4 perguntas previamente apresentadas é justamente o essencial a ser identificado após a leitura do resumo:

1) Por que essa pesquisa é importante?

O autor deve atrair a atenção dos leitores para a relevância do artigo. Não é relevância da pesquisa propriamente dita, e sim do tema que ela envolve. Por exemplo, se estamos pesquisando uma

medicação para tratar diabetes, essa pergunta não será respondida apenas citando a medicação – é preciso abordar, nesse exemplo, a relevância do diabetes para a saúde pública.

*O foco aqui é na relevância do **tema** da pesquisa.*

2) Como essa pesquisa foi realizada?

Devem ser fornecidas informações básicas sobre como a pesquisa foi realizada: qual o tipo de estudo, a população alvo e os desfechos escolhidos para serem avaliados. Certamente nem todas as informações serão apresentadas, mas a leitura completa da metodologia do artigo deve esclarecer em mais detalhes.

3) O que foi encontrado com a pesquisa?

São expostas algumas descobertas da pesquisa, normalmente acompanhadas de um pouco de bioestatística e se limitando às informações mais pertinentes. Os resultados não devem estar todos abordados no resumo, apenas aqueles de grande relevância e impacto para o leitor, levando à busca do texto completo para maior detalhamento.

4) O que os resultados da pesquisa sugerem?

O resumo deve conter breves comentários, sem longas discussões, sobre as conclusões que foram construídos pelos autores após a realização da pesquisa e discussão com a literatura atual, de forma direta.

Se na leitura de um resumo formos capazes de responder às quatro perguntas, estaremos realizando uma leitura breve, sucinta e objetiva das informações necessárias para a compreensão e reflexão sobre a utilidade dessa pesquisa para suas condutas, indicando a leitura completa desse artigo.

INTRODUÇÃO

Iniciamos agora a leitura da Introdução, a qual tem o objetivo de preparar o leitor sobre o assunto que será abordado ao longo do artigo. Isto é, na introdução, o autor irá te fornecer informações sobre o tema de modo a proporcionar um ambiente em que você perceba a importância do estudo.

Existem três perguntas norteadoras que irão facilitar a nossa busca por informações essenciais:

- 1) *Sobre o que estou falando?*
- 2) *Por que isso é importante?*
- 3) *O que pode mudar com isso?*

Vamos comentar um pouco sobre cada pergunta para melhor compreensão:

1) Sobre o que estou falando?

Para responder a essa pergunta o autor irá fornecer informações sobre o tema, por exemplo: se é uma pesquisa sobre Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) teremos algumas informações sobre incidência, fatores de risco e complicações do inadequado controle dessa doença. O interessante é notar que essas informações não são oferecidas de forma aleatória, mas muito bem escolhidas como uma forma de se tornar argumento favorável a pergunta número 2.

2) Por que isso é importante?

A divisão da pergunta 1 e 2 é feita para melhor compreensão, mas elas se tornam uma só: as informações escolhidas e fornecidas sobre a temática do artigo se tornam argumentos favoráveis à pesquisa. Por exemplo, ao falar do grande número de pessoas

com HAS temos um argumento favorável a estudos que tentem melhorar a qualidade de vida desses doentes crônicos ou para tratamento de complicações.

Dessa forma, as informações escolhidas tem uma verdadeira função de valorizar a pesquisa, pois mostra a sua importância e relevância para o tema específico.

3) O que pode mudar com isso?

Por fim, a última pergunta também está diretamente ligada com as duas demais, pois vamos agora mostrar diante da relevância mostrada do tema qual seriam os objetivos da pesquisa e como seus resultados e conclusões poderiam mudar condutas para esse público alvo da pesquisa. De modo simples poderíamos compreender a estruturação da introdução de outra forma:

A) Informar sobre o tema abordado

B) Informar a importância do tema

C) Informar a importância da pesquisa

Assim, fica fácil perceber as etapas formadoras da introdução e direcionar a sua leitura para a obtenção, de forma mais direta, das informações nelas contidas.

CABEÇA PENSANTE 43

De forma semelhante ao resumo, a introdução também pode ter uma grande variação de estilo e formato, mas continua tentando responder a essas três perguntas-chave.

Após entender um pouco sobre a introdução, é válido comentar um pouco sobre algumas tendências atuais na construção desse tópico. Vamos lá!

Era muito comum a dedicação de até duas páginas para uma introdução, o que tornava esse tópico muito completo, contendo uma verdadeira revisão da literatura sobre o tema abordado. Esse estilo de construção de introdução é muito interessante, principalmente, quando estamos tratando de, por exemplo, doenças raras, já que uma revisão da literatura é muito proveitosa para relembrar ou se atualizar sobre o tema.

Entretanto, o que vemos atualmente é uma mudança nesse estilo, isto é, a tendência atual é a de construção de introduções menores que não vão fazer revisões da literatura, mas, ainda sim, serão capazes de responder às três perguntas norteadoras.

CABEÇA PENSANTE 44

Na realidade, o que encontramos é: menos “revisão da literatura” e foco maior em responder às três perguntas norteadoras de forma mais direta e objetiva.

Então, de acordo com essa nova tendência, o autor tende a escolher referências mais consagradas e famosas para serem citadas na introdução – lembrando da objetividade na resposta das três perguntas – já que essas referências seriam consideradas mais relevantes.

CABEÇA PENSANTE 45

Importante informar que essa tendência não é uma contraindicação ao uso de revisões da literatura em introduções, mas sim, apenas direciona seu uso a situações mais pertinentes, como no caso de doenças raras.

Dessa forma, com o estudo sistemático focado nas três perguntas norteadoras, acreditamos que a leitura de uma introdução fica mais direcionada e objetiva.

METODOLOGIA – ESTUDO QUANTITATIVO

Enquanto que para muitos a metodologia é o cérebro por detrás de toda a pesquisa, outros consideram que ela também seria o sangue que carrega para todos os lugares informação e regulação. O importante é notar que a metodologia tem uma relevância destacada em todo artigo científico, na realidade, foi graças à sua construção que se foi possível crescer a ciência, pois possibilitou a replicabilidade e sistematizou a forma de se pensar e testar hipóteses.

CABEÇA PENSAnte 46

Somos acostumados a pensar nos resultados como a coisa mais importante; entretanto, imagine um resultado vindo de uma metodologia muito fraca, cheia de erros: será que ele é mesmo relevante para a ciência?

A metodologia é um grande universo de possibilidades e informações, mas que tem uma pergunta norteadora principal e essencial para qualquer leitor:

Como a pesquisa foi realizada?

Iremos comentar várias características importantes e presentes em metodologias bem escritas; porém, é importante reforçar que uma compreensão completa da metodologia envolve o estudo sobre os diferentes tipos de estudos: ecológico, coorte, caso-controle, revisão sistemática e metanálise.

Esse conhecimento prévio é importante, pois várias características comuns a esses tipos de pesquisas acabam não sendo informadas na metodologia, já que se espera um conhecimento básico do leitor sobre alguns fundamentos.

CABEÇA PENSANTE 47

A metodologia é um dos pontos mais técnicos de um artigo científico, sugerindo a necessidade da formação de conhecimentos prévios sobre alguns temas e isso acaba por afastar muitos leitores da metodologia, mas lembre da sua vital importância e valorize a metodologia.

CABEÇA PENSANTE 48

Por mais técnica que uma metodologia seja, com a compreensão de alguns fundamentos e uma leitura cuidadosa desse tópico, você será capaz de obter todas as informações necessárias para seguir a leitura.

Vamos, então comentar sobre alguns fundamentos essenciais para a compreensão da metodologia:

- 1) População
- 2) Agrupamento
- 3) Cegamento dos dados
- 4) Desfecho
- 5) Estatística

Comentaremos um pouco de cada um desses fundamentos:

1) População estudada

Compreender a população envolvida na pesquisa científica é de grande importância, principalmente, quando falamos de saúde e de condutas, pois, por exemplo, uma medicação estudada e comprovadamente efetiva em pessoas acima de 18 anos não

deve ser usada no ambiente pediátrico, a menos que novos estudos contemplem essa faixa etária.

Desse modo, entender, por exemplo, a idade das pessoas estudadas já serve de guia para pensar: para quais pessoas essa pesquisa tem validade? Além da idade existem várias outras características determinantes no processo de entender para quem essa pesquisa se direciona.

Nesse contexto, no processo de seleção de uma população a um determinado estudo temos dois pontos a serem estudados:

a) *Critérios de inclusão*

b) *Critérios de exclusão*

Vamos comentar um pouco de cada um:

Critérios de inclusão

Nesses critérios há uma definição das características da população que estará dentro do estudo, como a idade, o sexo, o local de acometimento e o diagnóstico de alguma doença pré-existente. É na posse desses critérios (características) que a pesquisa irá chamar voluntários.

Critérios de exclusão

Fica muito mais fácil entender os critérios de exclusão ao perceber que eles são aplicados após a seleção dos voluntários que estão dentro dos critérios de inclusão; isto é, após ter toda a população do estudo eu posso precisar retirar alguns, vejamos um exemplo:

Um estudo com uma droga anti-hipertensiva quer estudar pessoas de ambos os sexos, acima de 30 anos, com HAS. Após conseguir 500 voluntários eles pedem um teste de gravidez de todas as mulheres (pois não se sabe dos potenciais malefícios da droga na gestação) e excluem todas as voluntárias grávidas.

Perceba que os critérios de exclusão só foram utilizados após a seleção da população, ou seja, só se aplicam na população já incluída.

Figura 1 – Demonstração dos critérios de inclusão e exclusão



A Figura 1 melhora a noção sobre as diferenças entre os critérios de inclusão e de exclusão: os critérios de inclusão vão selecionar os voluntários aptos a participar da pesquisa, enquanto os de exclusão vão retirar alguns voluntários da pesquisa. Assim, você irá compreender o perfil dos voluntários da pesquisa.

CABEÇA PENSANTE 49

Imagine uma pesquisa que mostra uma medicação de grande potencial de baixar a pressão arterial e com poucos efeitos colaterais! Seria ótimo e você certamente gostaria de prescrever a todos, mas, por exemplo, se você lesse os critérios de exclusão e visse que ser diabético era um deles, você não recomendaria sua utilização nesse grupo de pessoas.

CABEÇA PENSANTE 50

Entender os dois tipos de critérios é saber para quais populações alvo essa pesquisa teria valor (clínico, terapêutico e diagnóstico) e isso é essencial para sua conduta.

2) Agrupamento

Nesse ponto, a metodologia descreve como foi feito o processo de agrupamento da população estudada, que inicialmente pode ser do tipo “não agrupado” ou do tipo “agrupado”.

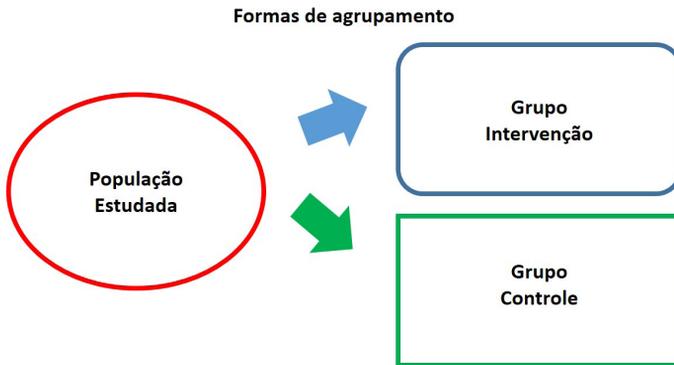
Quando um modelo de pesquisa é “não agrupado”, estudamos apenas um único grupo populacional. Por exemplo, se quisermos conhecer a incidência de uma doença na população, há apenas um grupo estudado (aqueles com a doença) sobre a população não estudada (que poderia ser a população brasileira).

De modo contrário, em um modelo com agrupamentos, a população estudada se divide em outros grupos – dois ou mais. Um estilo de estudo que facilita a nossa compreensão seria o Ensaio Clínico, pois nessa situação teremos nossa população alvo dividida em um grupo INTERVENÇÃO (que irá sofrer a intervenção, com uso da medicação) e outro grupo CONTROLE (que não irá sofrer a intervenção, com o uso de placebo ou de uma terapia padrão de reconhecida eficácia).

CABEÇA PENSANTE 51

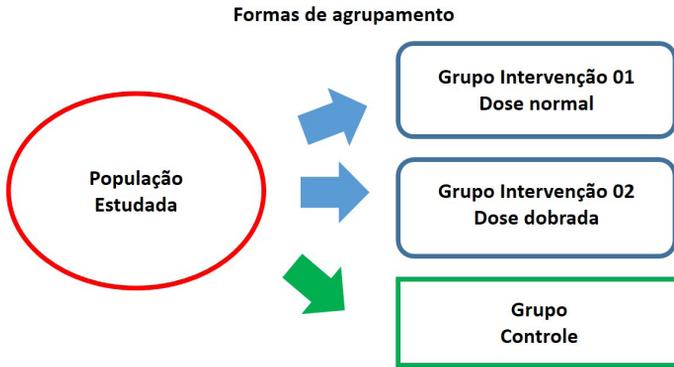
É importante ressaltar que uma INTERVENÇÃO pode ser diferentes modos, como com uma medicação nova, uma nova técnica cirúrgica, uma associação de medicamentos, um procedimento não invasivo e uma psicoterapia.

Figura 2 – Agrupamento dos grupos em grupo intervenção e grupo controle



No exemplo acima tivemos um agrupamento em dois grupos (intervenção e controle), porém, poderíamos fazer vários outros grupos, como placebo, dose normal da medicação e dose dobrada da medicação. Existe uma diversidade de possibilidades de agrupamentos e entender como se procedeu esse formato de grupos e quais as características de cada grupo acabam por se tornar dados preciosos para a melhor compreensão da metodologia.

Figura 3 – Agrupamentos da população estudada em grupo de intervenção 01, intervenção 02 e controle



Contudo, é importante notar que para estudar bem essa variável desejada, como o efeito da dose no tratamento, é necessário que outras variáveis e características das populações de todos os agrupamentos estejam significativamente semelhantes. Como assim? Vamos ver um exemplo mais didático:

Um estudo quer avaliar o tempo de gripe de crianças que usaram uma medicação X em dose plena e em dose dobrada, em comparação com o placebo. Para isso ocorrer de forma certa precisamos que todas as características dessas populações sejam iguais (por exemplo: idade média, percentual de pessoas com doença crônica, percentual de crianças com algum tipo de imunodeficiência).

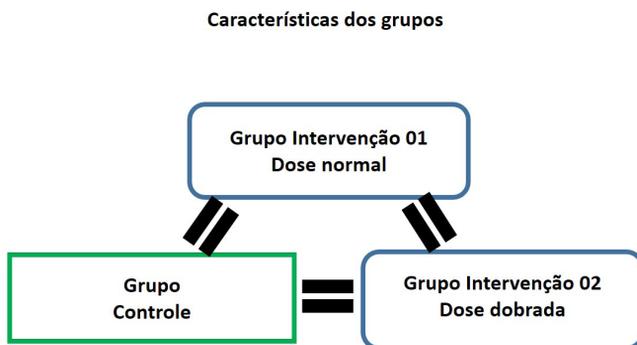
Se, por exemplo, o grupo placebo tiver 50% da sua população de crianças com algum tipo de imunodeficiência, enquanto os outros dois grupos tiverem apenas 2%, certamente, essa pesquisa será tendenciosa – já que, teoricamente, pessoas com imunodeficiência teriam mais tempo de doença.

Dessa forma, para o estudo ter maior validade precisamos fazer agrupamentos que sejam parecidos entre si, isso quer dizer que todos os grupos devem ter porcentagens semelhantes de imunodeficientes. Pareando essas e outras características as poucas variáveis que irão ser alteradas serão aquelas que eu desejo conhecer e que, no caso, é o tempo de gripe.

CABEÇA PENSANTE 52

Ao longo de sua jornada nas leituras de artigos científicos você verá diversas tabelas que irão comparar diferentes características dos vários agrupamentos possíveis, mostrando de forma clara que esses grupos são significativamente semelhantes e sobrando a variável desejada para ser medida (analisada).

Figura 4 – Esquema mostrando a importância da similaridade entre os grupos estudados



Na imagem acima, representamos a ideia de que os três grupos devem ter características semelhantes para que a única variável diferente seja a da intervenção. Assim, retiramos um grande número de possíveis erros e influências não relacionadas ao estudo em questão.

CABEÇA PENSANTE 53

Para comprovar que esses grupos são significativamente semelhantes nos utilizamos da bioestatística para comparação.

3) Cegamento dos dados

É de extrema importância termos estudos considerados duplo-cegos para se evitar vieses importantes e já bem estabelecidos.

Assim, consideramos um estudo duplo-cego quando nem os voluntários e nem os avaliadores sabem quais pacientes estão no grupo intervenção ou controle.

Vamos imaginar uma situação para cada um dos tipos. Inicialmente, para voluntários não “cegos”:

Imagine que um voluntário sabe que está em um grupo placebo para o tratamento com uma medicação nova para dor de cabeça. Provavelmente, ele irá ter pensamentos negativos sobre seu tratamento, enquanto outro voluntário, que esteja sabidamente no grupo intervenção, mesmo que com uma droga ineficaz, provavelmente terá pensamentos mais positivos.

Ter pensamentos positivos e negativos altera os resultados? Imagine que, quando o avaliador perguntar: “quão forte é sua dor de cabeça?”, provavelmente, o voluntário com pensamentos negativos aumentará sua sensação de dor e o de pensamentos positivos diminuirá sua sensação de dor.

Desse modo, há uma grande interferência nos resultados da pesquisa, sem que haja ação propriamente dita da medicação.

CABEÇA PENSANTE 54

O ideal, então, é fazer com que ambos pensem iguais (ou ambos positivamente ou ambos negativamente). Dar placebo e não informar a qual grupo o voluntário pertence faz com que todos pensem que são grupo intervenção e todos tenham pensamentos positivos, assim, diminuímos esse viés.

Já vimos que “cegar” os voluntários é essencial, agora, vamos perceber a vantagem de cegar os avaliadores também:

Imagine o mesmo caso comparando uma droga nova para dor de cabeça. Entretanto, ambos os voluntários estão cegos e, provavelmente, acreditam estar no grupo intervenção. Nessa situação, a diferença está no avaliador que irá fazer as perguntas, pois ele sabe quem é de cada grupo.

Seja um pesquisador que passou a vida tentando achar uma medicação melhor, ou um avaliador técnico preparado, temos sempre a tendência em esperar que drogas melhorem os sintomas do paciente, isto é, tendemos a valorizar o grupo intervenção.

A pergunta será igual para ambos os voluntários (“quão forte foi sua dor?”), porém, a forma de o avaliador lidar com o paciente – desde o acolhimento até a saída – provavelmente, será diferenciada em cada caso e, com o tempo, esses sinais não verbais e verbais levarão a suspeita do paciente o qual, na dúvida, pensará estar no grupo placebo, trará pensamentos negativos e, assim, irá interferir no resultado real da pesquisa.

CABEÇA PENSANTE 55

Existe muito mais por detrás das vantagens do duplo-cego em comparação com a ciência dos avaliadores, mas o exemplo acima tem o intuito de mostrar sua importância.

Figura 5 – Cegamento dos grupos



Percebemos que o estudo duplo-cego tem grandes vantagens por diminuir vários riscos de vieses, e é muito frequente encontrar estudos duplo-cegos em periódicos atualmente, mostrando a grande importância dessa simples característica. Veremos exemplos de cegamento:

Em uma pesquisa deseja-se saber se há diferença entre tratar uma otite média aguda com um determinado antibiótico por 7 ou 14 dias. Dessa forma, ambos os grupos deverão receber 14 dias de terapia (sendo um comprimido por dia, receberiam 14 comprimidos de igual forma e cor) para que não haja suspeita dos voluntários.

Além disso, enquanto no grupo 14 dias todos os comprimidos terão a fórmula ativa do antibiótico, no grupo 7 dias apenas os 7 primeiros comprimidos terão a medicação, enquanto os 7 seguintes serão formados de placebo (farinha, polivitamínicos). Assim, garantimos que nenhum grupo deduza a qual faz parte, mantendo o cegamento.

Por fim, por parte dos avaliadores ele não deverão ter qualquer relação com a randomização dos voluntários pelos grupos.

4) Desfecho

Antes de informar novamente sobre a importância de conhecer o desfecho, vamos entender o que seria desfecho! A melhor forma de entender, certamente, será com um exemplo:

Temos uma pesquisa que quer avaliar uma insulina que promete causar menos hipoglicemia em seus usuários do que a insulina regular.

Vamos pensar assim: para saber se essa insulina causa menos hipoglicemia que a regular teremos que criar dois grupos (agrupamentos): um que usa a nova insulina e outro que usa a regular. Agora qual será a variável que irei utilizar para comparar ambos os grupos?

O número de episódios de hipoglicemia que cada grupo teve!

Essa variável (*número de episódios de hipoglicemia*) é o que chamamos de desfecho primário.

Desse modo, podemos simplificar em dizer que o desfecho primário seria a variável principal da minha pesquisa, isto é, aquela que irá responder o questionamento que gerou a pesquisa. Cabe ao desfecho primário o dever de fornecer as informações necessárias para os resultados.

Figura 6 – Representação ilustrada de desfecho primário e secundário



Como a imagem acima mostra, o desfecho primário está no início do vagão do trem. Em outras palavras, o primeiro vagão é o mais importantes e está representando aquela variável buscada para responder o questionamento. Entretanto, ao notar bem a imagem perceberemos que também há desfechos chamados de secundários. Como seria isso?

Voltemos ao caso da insulina para entender o desfecho secundário:

Ao avaliar o número de episódios de hipoglicemia nos dois grupos, identificamos que ambos os grupos apresentaram um número igual de episódios, o que vai contra a ideia de que essa nova insulina seria mais segura que a outra.

Entretanto, quando avaliamos melhor a gravidade da hipoglicemia, notou-se que os pacientes que usaram a nova insulina foram 4 vezes mais ao pronto-socorro que os da insulina regular!

No exemplo apresentado acima, para o desfecho primário (número de episódios de hipoglicemia) houve uma igualdade entre ambas as insulinas. Contudo, avaliando outras variáveis, como a gravidade do episódio (com necessidade de pronto atendimento), percebemos que a nova insulina se mostrou mais perigosa.

Quando falamos em desfecho secundário estamos nos referindo a outras variáveis estudadas na pesquisa, que não sejam o desfecho primário. Assim, poderíamos ter diversos desfechos secundários, como: tempo de duração da hipoglicemia, sensação de bem estar do paciente com a insulina, ou mesmo, a melhora da hemoglobina glicada com cada tipo de insulina.

CABEÇA PENSANTE 57

Saber que a expectativa de a nova insulina dar menos hipoglicemia foi descartada é importante, mas o que poderia ser apenas uma igualdade entre insulinas virou algo preocupante ao avaliamos o desfecho secundário! Assim, vamos notar que ambos os tipos de desfechos podem se complementar e ajudar ainda mais na reflexão sobre essa evidência.

Agora que já conseguimos diferenciar os tipos de desfechos vamos comentar um pouco sobre sua importância!

Ao ler o desfecho primário de um artigo estamos entendendo qual o centro dos olhares dos autores. O desfecho primário é onde se fixa maior atenção e isso, normalmente, diminui um pouco o risco de viés. Entretanto, os desfechos secundários, muitas vezes, podem trazer informações mais interessantes que o primário, como no exemplo acima.

Por fim, a metodologia é o local mais comumente usado para se definir o desfecho primário, por isso, é essencial que essa informação seja bem identificada.

5) Estatística

A possibilidade de trazer a estatística para pesquisas na área da saúde trouxe um novo rumo para a construção de condutas mais adequadas e com maiores chances de gerar qualidade de vida aos usuários. Além disso, ela demanda conhecimento técnico básico sobre conceitos e testes estatísticos para que o leitor seja capaz de refletir e entender o que os números nos informam.

Dessa forma, conhecimentos sobre estatística descritiva – média, moda, mediana e desvio padrão – e de analítica, com testes de Qui², odds ratio, correlação e regressão, começam a ser necessários para uma boa compreensão dos resultados.

Nesse contexto, os autores, normalmente, acabam por transformar em texto as informações contidas nas análises da bioestatística. Todavia, ter a capacidade de olhar diretamente os números pode ser um diferencial para a sua melhor compreensão e argumentação crítica sobre os resultados do artigo e sobre como ele interage com pesquisas semelhantes.

Além disso, o que comumente encontramos dentro da metodologia é a descrição facilitada dos tipos de análises estatísticas utilizadas, bem como, o reforço sobre o uso padrão da significância

de $p < 0,05$ – um número que, por ser padrão, deve sempre ser a escolha para qualquer pesquisa na área da saúde. Ademais, não raramente, encontramos a descrição do programa utilizado para a realização das análises.

Por fim, a medida que seus conhecimentos sobre bioestatística forem sendo aprimorados, a leitura das informações estatísticas irão se tornar atalhos para uma leitura dos resultados de maneira mais rápida e compreensível.

CABEÇA PENSANTE 58

Vale a pena dedicar um pouco de estudo para entender de bioestatística! Visto que no lugar de apenas ler e aceitar o que o autor escreveu, você será capaz de construir sua própria informação e, assim, pensar além.

METODOLOGIA – ESTUDO QUALITATIVO

O estudo qualitativo se insere na possibilidade de estudar as expressões humanas presentes nas relações e nos sujeitos. Isto é, sua metodologia tem facilidade em explorar as consequências da intervenção, pois sua coleta de dados é, normalmente, aberta a receber todas as informações que lhe forem dadas e não apenas enunciados pré-definidos (respostas objetivas). Dessa forma, o qualitativo não limita as informações no objeto do estudo na fase da coleta, mas sim, na fase da análise dos dados – o que se torna um diferencial em sua metodologia e resultados.

Na área da saúde se destaca o estudo de casos que utilizam estratégias qualitativas para mapear, analisar o contexto e as percepções de uma determinada situação, intervenção ou fenômeno. Possibilita a evidência de relações causais entre intervenções e situações da vida real. Em suma, o estudo qualitativo coleta as percepções do objeto do estudo (tema a ser abordado) de forma ampla e analisa todos esses dados para chegar a seus resultados e conclusões.

Para a coleta dos dados são principalmente utilizados os questionários abertos e a entrevista, que pode ser individual ou em grupos focais (o que possibilita uma análise crítica coletiva sobre a intervenção). O número de questionários/entrevistas não obrigatoriamente utiliza o conhecido “n”, que necessita de análise estatística, pois uma das técnicas bem consolidadas se baseia na amostra por saturação de dados (mais esclarecimentos adiante).

A análise dos dados qualitativos pode ser realizada de várias formas. Entretanto, iremos destacar dois tipos: (1) a análise do conteúdo, na qual a atenção é voltada para o conteúdo expresso nas entrevistas, suas repetições e os significados das expressões; e (2) a análise do discurso, que usa um tripé para articular o conhecimento – materialismo histórico, linguística e a teoria do discurso – assim, destaca-se a compreensão do contexto no qual se produziu as expressões e não tanto a expressão propriamente dita.

A utilização dessas análises são os grandes pilares que sustentam o desenvolvimento dos resultados e das conclusões das pesquisas qualitativas, sendo a elas exigidas um grande rigor metodológico para se obter grande sustentação ao conhecimento desenvolvido.

ANÁLISE DO CONTEÚDO

A análise do conteúdo, como o próprio nome sugere, estuda o conteúdo expresso pelos entrevistados: estuda a palavra, a semântica da palavra, o processo de produção da mensagem e as variáveis psicológicas e sociais. Para o uso desse tipo de análise utilizamos Bardin como referência em ensino do “como fazer”.

Nesse contexto, diante das transcrições das entrevistas, o pesquisador deve ler e encontrar categorizações – por exemplo, competências que se repetem por vários entrevistados – e iniciar o processo de recorte desses fragmentos de expressões para a formação de eixos temáticos de discussão. Esse é um processo demorado, que exige um real estudo do conteúdo das entrevistas e do entendimento sobre a expressão dos entrevistados no contexto em que foram ditos.

Após a categorização, é o momento de se discutir sobre esses eixos, nos quais esses fragmentos irão conversar entre si, com o pesquisador e com a fundamentação teórica encontrada sobre o assunto estudado. Assim, neste momento temos a formação da análise crítica sobre o objetivo do estudo, pois essa conversa possibilita levar em discussão o que foi expresso pelo entrevistado, com a teoria existente e sobre a mediação do pesquisador, possibilitando a formação do conhecimento.

ANÁLISE DO DISCURSO

Na análise do discurso, o foco não se limita ao conteúdo das expressões, pois os olhos do pesquisador não se dedicam apenas ao que foi dito, mas por que aquilo foi dito. Assim, nessa análise, busca-se entender o contexto no qual aquilo foi dito, as condições históricas e sociais que levam aquela expressão ou mesmo ao silêncio do entrevistado. Para o uso desse tipo de

análise, o pensador Bakhtin tem um grande impacto sobre como se pensar na formação do discurso do indivíduo: não apenas como ele mesmo, mas como parte de um meio e fruto de suas interações.

Na análise do discurso, o significado, a semântica do que foi anunciado não é o único ponto observado, pois com ele vem a busca por entender quais foram os fatores que levaram ao entrevistado a dizer isso/aquilo, quais seriam as suas vivências que o levaram a informar que desenvolveu tal competência no lugar de outra competência. Desse modo, para se tentar obter essas informações há grande necessidade de se estudar a formação do eu, a formação do discurso, as interações e o pensar.

Por fim, a análise qualitativa acaba sendo mais utilizada em pesquisas de áreas das ciências humanas pela maior confluência da teoria e do estudo constante das relações, do contexto, mas o seu uso em pesquisas na área da saúde tem seu nicho e pode fornecer informações diferenciadas para a elucidação de problemáticas.

RESULTADOS

Nos resultados encontramos um verdadeiro estoque de informações, pois ele é o tópico responsável por disponibilizar ao leitor as variáveis, as informações e os gráficos que foram obtidos ao logo da pesquisa. Então, encontraremos diferentes tabelas, gráficos e os números que representam nosso desfecho primário.

Durante a leitura dos resultados não é esperado que o autor dedique muito tempo para os comentários reflexivos sobre o que os números e/ou informações estão indicando, já que nos resultados temos a intenção de deixar mais “bruta” a informação. Dessa forma, o leitor poderá, mesmo dentro da leitura do artigo, começar a refletir, iniciar seu posicionamento e leva-lo para a discussão.

Alguns pontos são clássicos em resultados, vamos falar de alguns deles!

Na metodologia, comentamos que é importante sempre comparar agrupamentos para avaliar a semelhança entre eles e, assim, diminuir o risco de viés. É exatamente nos resultados o local mais apropriado para mostrar essa comparação. Normalmente, vemos tabelas comparando diversas características de maneira absoluta e analítica, utilizando o teste *t de student* para essa comparação.

Além disso, é nesse momento de comparação em que se apresentam as várias características da população estudada que, também, indicam para o leitor o perfil dos pacientes avaliados. Entender sobre esse perfil é de grande valia na hora de escolher uma conduta, porque conhecendo as características de um estudo podemos “encaixar” (ou não) nosso paciente na pesquisa e, assim, nortear nossas atitudes.

Por fim, outro ponto de destaque para os resultados se baseia em mostrar de diferentes formas o desfecho primário. Então, gráficos, tabelas e números são muito utilizados para responder como o desfecho primário se comportou durante o estudo.

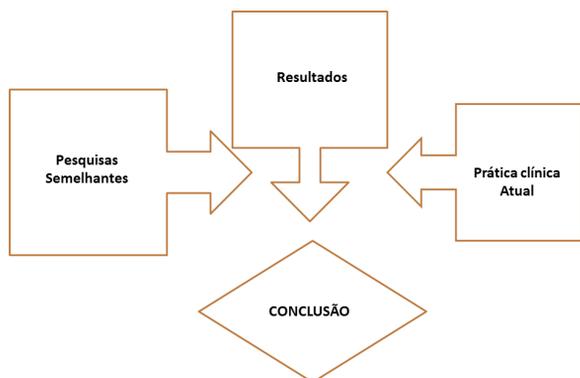
CABEÇA PENSANTE 59

Dedique um tempo especial para observar como o desfecho primário se comportou durante a pesquisa, utilize essa informação para formular sua opinião e leva-la para a discussão.

DISCUSSÃO

A discussão é um dos momentos mais ricos de um artigo, pois nela vemos a construção de resultados em informação e, além disso, trazemos – para ajudar ou confrontar – os resultados de pesquisas já realizadas.

Figura 7 – Tríade da discussão



Apresentada pelo esquema acima, a discussão é um momento rico no qual os resultados advindos da pesquisa em questão irão encontrar as condutas da clínica atual e os resultados de pesquisas semelhantes para a obtenção de uma conclusão. Teremos, dessa forma, um autor que mostrará os seus resultados e suas compreensões sobre eles, mas que também irá mostrar resultados divergentes e convergentes que foram encontrados na literatura.

CABEÇA PENSANTE 60

Perceba que, enquanto na introdução podemos encontrar uma revisão da literatura sobre o tema envolvido, na discussão vemos uma revisão sobre os itens específicos da pesquisa.

Além disso, na discussão são normalmente citados achados interessantes de desfechos secundários! Dessa forma, podemos esperar novidades e direcionamentos não esperados ao longo do artigo, pois informações não esperadas ou complementares são apresentadas na discussão como forma de aprofundar o conhecimento.

Por fim, um ponto que vem ganhando muito destaque nas discussões de artigos científicos, isto é, uma tendência atual, é a transparência sobre as fragilidades e os possíveis vieses da pesquisa em si. Então, encontramos uma descrição sobre várias possíveis falhas e como elas poderiam ter influenciado em alguns resultados.

CABEÇA PENSANTE 61

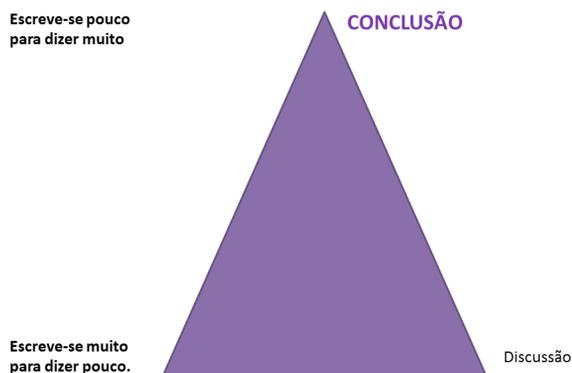
Mostrar o que entenderíamos como “fragilidades” é, na realidade, proporcionar que o leitor veja e entenda a pesquisa de uma forma mais crítica e reflexiva, aumentando seu potencial de formação de ideias e opiniões.

Diante do exposto, a leitura da discussão é um momento de reflexão no qual suas opiniões construídas ao longo de todo o artigo (principalmente durante os resultados) serão refletidas e poderão ser acompanhadas pela formação da conclusão do autor. O importante é ler com a mente aberta e atentar sempre para “os dois lados da moeda”.

CONCLUSÃO

Chegamos ao momento mais objetivo de toda a construção do artigo científico. Na conclusão, levamos em consideração todas as etapas anteriores como “alimento” para a construção de uma ideia final.

Figura 8 –Esquema de uma conclusão



De uma forma comparativa com a discussão, na conclusão, gasta-se o mínimo de palavras possíveis – muitas vezes apenas um breve parágrafo é necessário – para se orientar um achado científico. Enquanto, na discussão, muitos parágrafos são escritos de forma relevante para o debate de argumentos e análise de dados em busca de uma conclusão simples e pequena.

CABEÇA PENSANTE 62

Poderíamos pensar como se a conclusão fosse a unidade de informação mais resumida de todas, ainda mais resumida que o “resumo”.

Ademais, na conclusão é importante citar que temos uma ideia construída que é expressa de forma afirmativa e sem a

demonstração de toda uma bagagem metodológica e de resultados. Ou seja, no breve espaço da conclusão, raramente se coloca dados estatísticos ou as demais formas argumentativas, pois o que se tem é um breve período sintetizando a construção da discussão.

CABEÇA PENSANTE 63

Perceba que a discussão e a conclusão são tão interligadas que muitos periódicos os colocam juntos, com o título de “Discussão e Conclusão”. Nesses casos a conclusão, normalmente, está no último parágrafo.

Desse modo, temos o fim do artigo contendo, com poucas palavras, uma concentração das informações advindas da pesquisa e escrita pela voz própria do autor.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas representam a valorização das pesquisas científicas. São um meio de proporcionar que todo leitor seja capaz de se aprofundar no tema da mesma maneira que o autor precisou para conhecer o tema abordado e, assim, construir o artigo. Nesse contexto, se torna de grande importância a utilização de artigos atuais, recentes e de boa qualidade metodológica, pois se garante que esse novo conhecimento estará sendo discutido com a informação vigente atual.

Existe uma infinidade de formas de citação e registro de referências em artigos científicos – como o ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas) e o Vancouver – que irão variar a cada periódico. Entretanto, o que predomina atualmente é a numeração no final de cada período indicando o artigo que serviu de referência para aquela frase.

Além disso, a tendência a se utilizar mais dessa técnica da numeração facilita a identificação do artigo que o leitor possa querer ler futuramente para melhor aprofundar seus conhecimentos.

CABEÇA PENSANTE 64

Notar que existem referências de diferentes línguas (inglês, espanhol, português) seria um indicativo que a revisão da literatura feita pelos autores foi abrangente! E isso dá mais confiança de que o autor pode levar para a discussão as melhores evidências possíveis.

Diante do exposto, as referências bibliográficas se mostram como um verdadeiro hiperlink de possibilidades de avançar no conhecimento sobre a temática do artigo. Além disso, caso haja divergência entre a sua opinião e a do autor, elas são apenas mais um caminho para a obtenção de mais informações, que poderão te levar a consolidação de um posicionamento.

APÊNDICE

Esse tópico já é menos conhecido dos leitores em geral, mas representa um grande avanço na transparência dos dados e na complementação de informações. Vamos comentar um pouco mais:

Um artigo científico tem um número limitado de palavras e/ou páginas para poder ser publicado, de modo que algumas informações (tabelas, gráficos, escalas e números) acabam sendo excluídos da versão publicada. Dessa forma, o apêndice é um documento “extra”, cedido pelo periódico (normalmente on-line), no qual o leitor poderá ver uma grande quantidade de dados não mostrados no artigo, e isso fornece mais transparência para o processo da metodologia e resultados.

CABEÇA PENSANTE 65

É comum o próprio autor, em qualquer momento de seu artigo, comentar que mais dados sobre o tema estão disponíveis no apêndice.

Além disso, esses dados a mais podem ajudar a compreender mais sobre a pesquisa em si, como sobre “descobertas secundárias” advindas, por exemplo, de dados de desfecho secundário não comentados durante o artigo. O apêndice é, dessa forma, um grande complemento de dados ainda a serem explorados pelo leitor e com grandes possibilidades.

Por fim, em casos onde foram utilizados formulários ou escalas, a disponibilização desses documentos colabora para a compreensão da metodologia e proporciona um material que possa ser utilizado por futuras pesquisas sobre o mesmo tema.

CABEÇA PENSANTE 66

O apêndice normalmente não segue um padrão de organização, mas é disposto em um conjunto de informações, em bloco.

A recomendação é de que o apêndice seja sempre lido e utilizado quando se deseja saber mais sobre o tema, ou quando há uma dúvida sobre algum ponto do artigo.

REFERÊNCIAS

ECO, U. **Como se Faz uma Tese** - 14. ed. São Paulo: Editora Perspectiva, 1996.

MINAYO, M. C. D. S. **O desafio do conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde**. 13. ed. São Paulo: Hucitec, 2013.

TAQUETTE, S. R.; MINAYO, M. C. D. S. Características de estudos qualitativos conduzidos por médicos: revisão da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 2423-2430, 2015. ISSN 1413-8123. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000802423&nrm=iso>.

TAQUETTE, Stella Regina; MINAYO, Maria Cecília de Souza. Ensino-Aprendizagem da Metodologia de Pesquisa Qualitativa em Medicina. **Rev. bras. educ. med.**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 60-67, Mar. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022015000100060&lng=en&nrm=iso>. access on 17 May 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v39n1e02112014>.

FONTANELLA, B. J. B. et al. Amostragem em pesquisas qualitativas: proposta de procedimentos para constatar saturação teórica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 388-394, 2011. ISSN 0102-311X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000200020&nrm=iso>.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 1. ed. Lisboa: Editora 70, 1997. 280 p.

COSTA, L. R. Ideologia e divulgação científica: uma análise bakhtiniana do discurso da revista *Ciência Hoje*. **Bakhtiniana: Revista de Estudos do Discurso**, v. 11, p. 33-51, 2016. ISSN 2176-4573. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-45732016000200033&nrm=iso>.

DIB, R. E. et al. **Guia Prático de Medicina Baseada em Evidências**. 1ª edição. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2014. 118 p.

AQUINO, I, S. **Como Ler Artigos Científicos**. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010. 94 p.

BERWANGER, O. et al. Os dez mandamentos do ensaio clínico randomizado-princípios para avaliação crítica da literatura médica. **Rev. bras. hipertens**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 65-70, 2006.

DE OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de coorte e de caso-controle na era da medicina baseada em evidência. **Brazilian Journal of Videoscopic Surgery**, Rio do Janeiro, v. 3, n. 3, p. 115-25, 2010.

MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

VIEIRA, S. **Bioestatística: tópicos avançados**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 278 p.

O ARTIGO CIENTÍFICO

CAPÍTULO 20

COMO PESQUISAR EM BASES DE EVIDÊNCIAS?

Cinthia Maria Cibelle de Lima Souza

Elaine Lira Medeiros Bezerra

Pedro Henrique Almeida Fraiman

A intenção deste capítulo é fornecer uma breve introdução sobre como operar nas ferramentas de pesquisa nas principais bases de evidências e otimizar a utilização dos recursos disponíveis.

PRINCIPAIS BASES DE EVIDÊNCIAS

MEDLINE, popularmente, Pubmed

<http://pubmed.com>

A base de dados organizada pelo NCBI — National Center for Biotechnology Information é talvez a principal base de dados do mundo, sendo organizada desde 1879, possuindo artigos atualmente em 39 idiomas. A maior parte dos artigos de qualidade publicados em língua inglesa estão indexados nesta base de dados, sendo, em geral, a principal e mais robusta fonte de pesquisa de evidências.

CABEÇA PENSANTE 67

Você sabia que “indexado” vem do latim *index* e é uma expressão comum quando falamos em base de dados. Significa, em linhas gerais, estar registrado.

SCIELO

<http://www.scielo.br>

É a principal base de dados da América Latina, contendo, principalmente, artigos de publicações originalmente em Português e Espanhol. É um projeto desenvolvido pela FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e pela BIREME – Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information. A vantagem da Scielo é contar com artigos no nosso idioma e ter publicações indexadas que contenham artigos voltados, frequentemente, à nossa realidade de prática clínica.

EMBASE

<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>

É uma base de dados paga, organizada por uma das principais editoras do mercado, que conta com artigos não indexados no PUBMED, geralmente, publicados em revistas europeias. Ela conta com artigos desde a década de 1940, auxiliando bastante na elaboração de revisões sistemáticas, por ampliar o espectro da busca.

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

<http://bvsalud.org>

Ligada a OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde, também integra algumas fontes de dados tradicionais – LILACS e MEDLINE – integrando-as em uma única base de pesquisa. É disponível em três idiomas: português, inglês e espanhol.

Google Scholar

<https://scholar.google.com>

Baseado no mais poderoso motor de buscas da internet, o Google Scholar sistematiza não apenas uma única base de dados, mas uma série delas, agregando as informações e possibilitando um maior acesso de uma única vez, de maneira rápida e ágil.

Periódicos CAPES

www.periodicos.capes.gov.br

Ligado ao órgão de fomento do Governo Federal do Brasil, a ferramenta também agrega, semelhante ao Google Scholar, uma série de base de dados em uma única ferramenta de busca. O acesso completo é restrito a indivíduos associados a algumas instituições de ensino superior do Brasil.

COMO POSSO REFINAR MINHA PESQUISA?

Escolhida a base de dados ou a ferramenta de busca a ser utilizada, durante a pesquisa, algumas orientações podem ser seguidas a fim de melhorar a qualidade da busca.

DESCRITORES DE ASSUNTO

Os artigos, quando indexados, são associados por meio das suas palavras-chave a alguns termos que são denominados

em conjunto como **descritores**. Os descritores sintetizam um assunto contido na publicação e auxiliam tanto na organização da indexação quando no momento da pesquisa.

Para cada tópico, existem alguns descritores sugeridos para o assunto. Esses descritores podem ser pesquisados em plataformas específicas — sugerimos a plataforma brasileira da Biblioteca Virtual de Saúde de **Descritores em Ciências da Saúde** (<http://decs.bvs.br>).

OPERADORES BOOLEANOS

Existem três operadores booleanos básicos que permitem combinar os descritores de diferentes maneiras, filtrando diferentemente os resultados. São eles: AND, OR e AND NOT.

AND

Esse operador booleano busca a **intersecção** entre os dois descritores, ou seja, serão incluídas apenas publicações que possuam os dois termos na sua descrição. Isso restringe o espectro de busca.

Por exemplo, caso seja inserido DIABETES MELLITUS **AND** HYPERTENSION, os resultados apresentados terão, ao mesmo tempo, tanto o descritor “DIABETES MELLITUS” quanto o descritor “HYPERTENSION”.

OR

Esse operador booleano busca a **soma** entre os dois descritores, ou seja, serão incluídas todas as publicações que possuam pelo menos um dos termos na sua descrição. Isso amplia o espectro de busca.

Retomando ao exemplo anterior, caso seja inserido DIABETES MELLITUS **OR** HYPERTENSION, os resultados

apresentados terão pelo menos o descritor “DIABETES MELLITUS” ou o descritor “HYPERTENSION”, isso certamente amplia sobremaneira os resultados obtidos na busca.

AND NOT

Esse operador **exclui um** dos descritores, refinando um pouco mais a busca. Isso é importante quando se deseja eliminar, por exemplo, um tipo de informação que é muito frequente, porém pouco importante naquela situação específica.

Baseado nos exemplos anteriores, caso seja inserido DIABETES MELLITUS **OR** HYPERTENSION **AND NOT** OBESITY. Serão identificados todas as publicações que contenham pelo menos um dos descritores, “DIABETES MELLITUS” ou “HYPERTENSION”, porém eliminando entre esses artigos, aqueles que contenham o descritor “OBESITY” em algum momento.

A INTERPRETAÇÃO É DA ESQUERDA PARA DIREITA

Ao inserir um comando é fundamental atentar que a interpretação realizada pelo motor de busca é realizada da esquerda para a direita. Apesar de parecer óbvia inicialmente, essa informação é frequentemente ignorada.

Se, por exemplo, desejamos buscar artigos sobre “Tratamento e Diagnóstico na Doença de Parkinson”, teremos de inserir TREATMENT **OR** DIAGNOSIS **AND** PARKINSON, nesta exata ordem, pois o sistema refinará, primeiramente, artigos sobre Parkinson para então buscar artigos sobre Tratamento e Diagnóstico.

Caso seja inserido PARKINSON **AND** TREATMENT **OR** DIAGNOSIS serão oferecidos uma quantidade absurdamente maior — o que nesta situação é ruim — de artigos posto que estão

procurando artigos que busquem sobre diagnóstico e tratamento, em termos gerais, para então depois refiná-los em Parkinson.

Portanto, de uma forma geral, podemos dizer que “*a ordem dos fatores altera o produto*”.

FILTROS

TEMPORAL

A maior parte das bases de evidências permitem filtrar por tempo de publicação. Isso é fundamental, principalmente, quando lidamos com informações sobre decisões clínicas, as quais, em geral, necessitam de informações mais atualizadas.

TIPO DE ESTUDO

Associado a um operador booleano, em geral, **AND** ou **AND NOT**, caso deseje restringir a algum tipo de estudo na busca, sugerimos adicionar no comando de pesquisa essa informação.

Por exemplo, podemos inserir “CLINICAL RANDOMIZED TRIALS **AND** PARKINSON”, sendo assim serão buscado apenas ensaios clínicos randomizados sobre Parkinson.

IDIOMA

Apesar de algumas bases de dados conterem estudos em apenas um idioma, naquelas multi-linguísticas, a seleção dos idiomas pode ajudar no refino da busca. Afinal, um artigo em japonês, caso você não saiba ler o idioma, não será um grande auxílio na sua busca, muito menos na sua decisão clínica.

Agora, temos “a faca e o queijo na mão”, tanto o conhecimento sobre as bases de evidências tanto como informações sobre como utilizar as ferramentas de busca de maneira mais eficiente. A disponibilidade de informações, como podemos perceber, é

gigantesca, sendo a qualidade do comando inserido nas ferramentas de busca e a correta administração dos filtros de pesquisa, recursos essenciais para a obtenção de evidências com qualidade aceitável.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Todos os exemplos e números apresentados neste manual são fictícios ou meramente ilustrativos, sem apresentar qualquer relevância científica.

Todos os gráficos e tabelas são criações autorais dos autores deste manual.

REFERÊNCIAS

AQUINO, I, S. **Como Ler Artigos Científicos**. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010. 94 p.

ECO, U. **Como se Faz uma Tese** - 14. ed. São Paulo: Editora Perspectiva, 1996.

MASSAD, E. et al. **Métodos Quantitativos em Medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004. 561 p.

SOBRE OS QUE CONTRIBUÍRAM COM ESTA PUBLICAÇÃO

ADRIAN LUCCA GUIMARÃES CALDEIRA. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

ALANA DANTAS DE MELO. Médica formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Egresso do PET Medicina UFRN.

BEATRIZ AGUIAR DA SILVA CARVALHO. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

CINTHIA MARIA CIBELLE DE LIMA SOUZA. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

DYEGO LEANDRO BEZERRA DE SOUZA. Professor do Departamento de Saúde Coletiva da UFRN - Graduação em Odontologia e mestrado em Odontologia Preventiva e Social pela UFRN, doutorado em Medicina Preventiva e Saúde Pública pela Universidade de Zaragoza (Espanha) com período sanduíche na International Agency for Research on Cancer - World Health Organization (França).

ELAINE LIRA MEDEIROS BEZERRA. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

Médica Reumatologista pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora Associada do Departamento de Medicina Clínica da UFRN. Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde pela UFRN. Especialização em Educação Médica pelo FAIMER Philadelphia (Foundation for Advancement of Medical Education and Research).

FERDINAND GILBERT SARAIVA DA SILVA MAIA. Médico formado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Egresso do PET Medicina UFRN. Residência em Clínica Médica e Cardiologia pelo Hospital Universitário Onofre Lopes. Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Promater. Coordenador do Pronto Atendimento e da Educação Médica do Hospital Rio Grande.

FREDERICO GALVANI HARCKBART CARVALHO. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

GÉSSIKA LANZILLO DE ALMEIDA NUNES. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

HENRIQUE DE PAULA BEDAQUE. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

ÍTALO MEDEIROS DE AZEVEDO. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa), da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Mestre em Demografia pelo Programa de Pós-graduação em Demografia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pós-graduação (Especialização) em Demografia e graduação em ESTATÍSTICA pela mesma universidade, graduação em MATEMÁTICA pela Universidade

Potiguar (1998). É técnico de laboratório da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

JOÃO VICTOR DE SOUSA CABRAL. Médico formado pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Egresso do PET Medicina UFRN.

LETÍCIA GOES DA SILVA. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

LUIZ CÂNDIDO DA SILVA JÚNIOR. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e Estudante de Medicina da UFRN.

MARÍLIA DE ALMEIDA CARDOSO. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Residência médica em clínica média e endocrinologia pela Universidade de São Paula (USP-SP).

MELISSA YOLANDA SOARES MELO. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

PEDRO HENRIQUE ALMEIDA FRAIMAN. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

THOMAS DINIZ PAPA. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

UGOR TOMAZ FERNANDES. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

YASMIN DE MEDEIROS CARVALHO. Estudante de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).



Composto na
CAULE DE PAPIRO GRÁFICA E EDITORA
Rua Serra do Mel, 7989, Cidade Satélite
Pitumbu | Natal/RN | (84) 3218 4626
cauledepapiro.com.br

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é hoje uma realidade na atuação do médico, objetivando o melhor cuidado aos pacientes, baseada na melhor evidência científica disponível até o momento. Na verdade, essa prática vem crescendo tanto, na área da saúde como um todo, que vemos uma tendência à mudança de terminologia para Saúde Baseada em Evidências (SBE), mostrando que não só a área médica, mas todos os profissionais da saúde, cada vez mais, usam da interação entre as pesquisas científicas e a reflexão da experiência como fundamento para a tomada de decisões.

Assim, o Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) construiu o presente livro com o propósito de ser um meio de consulta prática, direta e descomplicada para sistematizar a leitura de artigos científicos, compreendendo suas divisões e orientando a retirada de informações essenciais. Além disso, objetivou proporcionar uma boa fundamentação para a análise crítica de artigos científicos e reflexões sobre como praticar uma exitosa Medicina Baseada em Evidências.



ISBN 978-85-92622-37-4