UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

Série

Série Didática

Estudos em Saúde Coletiva

EPIDEMIOLOGIA APLICADA À CLÍNICA: UM ENFOQUE CIENTÍFICO DO USO DA INFORMAÇÃO

Estudos Prognósticos

CLAUDIA DE SOUZA LOPES
ROSELY SICHIERI

ISSN 1413-7909

JANEIRO **1999** Nº189

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

REITOR
ANTONIO CELSO ALVES PEREIRA

VICE-REITORA
NILCÉA FREIRE

INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

DIRETOR
RICARDO ANTONIO WANDERLEY TAVARES

VICE-DIRETOR
MARIO ROBERTO DAL POZ

Série
Estudos em Saúde Coletiva . **ISSN 1413-7909**
É UMA PUBLICAÇÃO DE TEXTOS PARA DISCUSSÃO DO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL DA
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO,
DE EXCLUSIVA RESPONSABILIDADE DOS AUTORES.

EDITOR
GEORGE E. M. KORNIS

PRODUTORA EXECUTIVA
DEANE CASTELLIANO

ASSISTENTE EDITORIAL
MARCUS MACHADO

COPIDESQUE E REVISÃO
MARILENE MURCIA TINOCO REZENDE

DESIGNERS
SILVIA STEINBERG
MARCELLUS SCHNELL

PRODUÇÃO GRÁFICA E EDITORAÇÃO ELETRÔNICA
DANIELLE TAVARES

CONSELHO EDITORIAL
CID MANSO DE MELLO VIANNA *Depto. de Planejamento e Administração em Saúde*
LUIZ ANTÔNIO DE CASTRO SANTOS *Depto. de Políticas e Instituições de Saúde*
ROSELY SICHIERI *Depto. de Epidemiologia*

CATALOGAÇÃO NA FONTE UERJ/SISBI/SERPROT

S485 Epidemiologia aplicada à clínica: um enfoque científico do uso da informação médica: estudos prognósticos / Claudia de Souza Lopes, Rosely Sichieri. - Rio de Janeiro: UERJ, IMS, 1999.
18p. - (Série estudos em saúde coletiva; n.189)

Bibliografia.
ISSN 1413-7909

1. Epidemiologia. 2. Clínica médica. I. Lopes, Claudia de Souza. II. Sichieri, Rosely. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. IV. Série.

CDU 616-058

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

Série *Estudos em Saúde Coletiva*

EPIDEMIOLOGIA APLICADA À CLÍNICA: UM ENFOQUE CIENTÍFICO DO USO DA INFORMAÇÃO MÉDICA

Estudos prognósticos

CLAUDIA DE SOUZA LOPES
ROSELY SICHIERI

ISSN 1413-7909 JANEIRO 1999 Nº 189

ADERÊNCIA, CONCORDÂNCIA , SEGUIMENTO 03

Resumo/Abstract 03
Introdução 04
Desejo de objetividade 04
O pragmatismo e a questão do método científico 11
Sob o império do biológico 16
Materialismo Davidsoniano 20
Considerações finais 23
Referências bibliográficas 25

Epidemiologia aplicada à clínica: um enfoque científico do uso da informação médica

Apresentação

A Epidemiologia se consolidou nas últimas décadas como a disciplina que desenvolve os métodos quantitativos aplicados à pesquisa médica. A avaliação de novos métodos diagnósticos ou terapêuticos deve seguir o método epidemiológico, que pode ser, por isto, encarado como um pré-requisito para a validade destes estudos.

No entanto, o ensino da Epidemiologia nos cursos de medicina continua, de uma forma geral, desligado da clínica e voltado à Saúde Pública, como especialidade. Um reflexo deste enfoque é a ausência de livro-texto, quer em português, quer em espanhol, para o ensino da Epidemiologia na graduação médica. Os livros existentes são voltados para o ensino em cursos básicos de Saúde Pública, em que a clientela é composta de diversos tipos de profissionais da área da saúde e da área de ciências sociais, e seu objetivo é iniciar a formação de especialistas.

A Epidemiologia continua, então, a ser encarada como separada da prática médica, e parte da Saúde Pública enquanto especialidade. No entanto, hoje, existe uma enorme geração de informações sobre novas técnicas diagnósticas e novos tratamentos que precisam ser continuamente avaliados pelos médicos. A Epidemiologia possui o instrumental teórico que permite a avaliação crítica de tais inovações, ou mesmo das rotinas já estabelecidas. O médico que não possui este instrumental toma suas decisões baseado na cultura de grupos e é facilmente influenciado pela pressão da propaganda da indústria farmacêutica, não sendo nem mesmo capaz de elaborar novas informações veiculadas em congressos ou em leitura de artigos. Assim, é importante que, além de instrumentalizar os alunos em metodologia epidemiológica para a avaliação da produção científica, haja um espaço de reflexão sobre a lógica da prática médica, na linha da Epidemiologia clínica canadense. Esta é uma parte da produção epidemiológica que discute como são tomadas as decisões médicas diante de casos e também a adesão dos pacientes às recomendações.

Não se trata, no entanto, de abandonar o ensino da Epidemiologia aplicada à saúde pública, ou seja, o estudo da distribuição e tendência das doenças na população. Este aspecto da Epidemiologia deve continuar como conteúdo dos cursos na graduação de medicina, mas é importante que tais conhecimentos sejam enfatizados para a prática médica em geral.

O conjunto de textos aqui apresentados faz parte do projeto que vem sendo desenvolvido pelos professores do Departamento de Epidemiologia do Instituto de Medicina Social da UERJ, dentro do "Programa de Apoio à Integração Graduação/Pós-Graduação – PROIN, subvencionado pela Capes. O principal objetivo do projeto tem sido o de reformular o ensino de Epidemiologia na graduação médica, de forma a enfatizar o caráter científico da Medicina e capacitar o aluno a trabalhar com instrumentos que o mantenham constantemente atualizado com o conhecimento produzido na área.

O roteiro escolhido para a apresentação dos capítulos procurou não só acompanhar os conteúdos apresentados na disciplina de Medicina Social I, seguindo as etapas necessárias ao processo de formação do raciocínio clínico, como avançar na discussão destes conteúdos e fornecer um formato diferente dos tradicionalmente oferecidos aos alunos de graduação. A nossa principal preocupação foi, ao introduzir determinados conceitos, não esgotar os inúmeros desdobramentos que tais conceitos remetem e que, muitas vezes, distanciam o leitor e dificultam a apreensão do tema proposto. Desta forma, procuramos desenvolver um texto objetivo e didático, mas que permitisse, ao mesmo tempo, o aprofundamento de determinadas questões.

Os capítulos são apresentados na seguinte seqüência: Medicina baseada em evidência; Testes diagnósticos; Diagnóstico precoce; Tratamento; Aderência, concordância, seguimento; Estudos prognósticos; e Aplicação da Epidemiologia no raciocínio clínico.

O capítulo 1, referente à *Medicina baseada em evidência,* parte do princípio de que o uso sistemático da informação contida nas bases de dados disponíveis pode fornecer subsídios de caráter científico de forma sólida e contínua para a prática clínica e preventiva. Assim, neste capítulo, são apresentados métodos que tornam viáveis a seleção e avaliação de artigos na literatura médica, dentro de cada temática em questão, identificando a melhor evidência externa. No capítulo 2, sobre *Testes diagnósticos*, discute-se o processo de escolha e realização de testes diagnósticos, bem como a interpretação de seus resultados . O capítulo 3 insere os conceitos inerentes ao *Diagnóstico precoce*, comentando sua adequação e indicação. São ainda apresentados exemplos referentes à experiência de programas de rastreamento e a orientação da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ) para diagnóstico precoce na rede pública de serviços. O capítulo 4, sobre *Tratamento*, é dedicado a questões relacionadas às principais metodologias de avaliação da eficácia e da efetividade das intervenções terapêuticas. No capítulo 5 (*Aderência, concordância, seguimento*), são discutidos os principais aspectos da adesão dos pacientes ao tratamento proposto, enfocando aqueles mais relevantes para a obtenção de bons resultados. O capítulo 6 é dedicado aos *Estudos prognósticos*. Nele são apresentados os principais conceitos referentes à condução de estudos prognósticos e análise de sobrevida. São ainda abordados os principais tipos de vieses que podem estar inseridos neste tipo de estudo. Além dos seis capítulos que abordam questões conceituais, o capítulo 7 se dedica à aplicação prática destes conteúdos, utilizando as bases de dados disponíveis via Internet (*Aplicação da Epidemiologia no raciocínio clínico*). Os exercícios apresentados foram elaborados com o objetivo de solidificar o instrumental utilizado nos capítulos anteriores.

O nosso principal objetivo é que estes textos, elaborados durante o projeto supracitado, possam, além de contribuir para a melhoria do ensino de graduação em

Epidemiologia, suscitar uma ampla discussão sobre os conteúdos tradicionalmente oferecidos nesta disciplina e, como conseqüência, servir para uma reformulação geral destes. Neste sentido, pretendemos que as mudanças e propostas desencadeadas no segundo ano de Medicina encontrem eco na disciplina de Medicina Social II oferecida ao quarto ano de Medicina. A nossa proposta é que estas duas disciplinas não sejam oferecidas de forma estanque, mas que representem um *continuum*, e se consolidem dentro de uma proposta unitária e lógica. Esta continuidade é nosso objetivo desde o início, já que a disciplina de Medicina Social I só foi incorporada ao segundo ano há dois anos, enquanto a disciplina de Medicina Social II já existe, há muitos anos, no quarto ano. Pretendemos, portanto, que as duas disciplinas aconteçam de forma bastante articulada e que o material oferecido ao quarto ano também seja reformulado de forma a atender estes objetivos.

Claudia de Souza Lopes
Gulnar de Azevedo e Silva Mendonça
Maria Lúcia Fernandes Penna

Estudos prognósticos

CLAUDIA DE SOUZA LOPES
ROSELY SICHIERI

Resumo

Historicamente, o papel da intervenção médica tem sido o de alterar a evolução natural da doença, melhorando o seu prognóstico e aumentando a sobrevida do paciente com doença. Neste sentido, a realização de estudos prognósticos em populações de indivíduos sob os cuidados médicos tem permitido a identificação e mensuração de condições que possam estar associadas com um dado desfecho clínico. Este número apresenta, na primeira parte, os principais conceitos referentes à condução de estudos prognósticos, discutindo também os principais tipos de vieses que podem estar inseridos neste tipo de estudo. Na segunda parte do texto, é feita uma descrição concisa de como se procede uma análise de sobrevivência no âmbito de um estudo prognóstico.

Abstract

The role of the medical intervention has been to modify the natural evolution of the illness, improving its prognostic and magnifying the survival of the patient with illness. In this direction, the accomplishment of prognostic studies in populations under the medical care has allowed to the identification of conditions that can be associate with clinical outcomes. This number presents, in the first part, the main concepts to the conduction of studies of prognostic, also arguing the main types of bias that can be found in this study. In the second part of the text, a concise description is made of survival analysis in the scope of a prognostic study.

CLAUDIA DE SOUZA LOPES DOUTORA PELA LONDON SCHOOL, PROFESSORA ADJUNTA DO DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA DO INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

ROSELY SICHIERI DOUTORA PELA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, PROFESSORA ADJUNTA PELO DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA DO INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

Introdução

Prognóstico é o curso futuro da doença. Quando se decide sobre o que contar e o que fazer com um paciente, nós extrapolamos em relação ao que sabemos a respeito do curso clínico provável da doença, de forma a fazer julgamentos sobre o prognóstico do paciente. O prognóstico de uma doença, portanto, dependerá das probabilidades relativas de que o paciente venha a desenvolver um dos desfechos alternativos da história natural da doença ou de seu curso clínico.

Quando a evolução da doença ocorre sob os cuidados médicos, sendo tratada de várias formas que podem afetar o curso subseqüente dos eventos, o prognóstico é descrito em termos do curso clínico da doença, sendo que o prognóstico da doença sem intervenção médica é chamado de história natural da doença. A história natural da doença, portanto, descreve como os pacientes evoluirão, se nada for feito por sua doença.

Em um estudo prognóstico, um grupo de pacientes, tendo algo em comum (uma condição ou doença), é alocado e seguido no tempo, de forma a permitir a mensuração de desfechos clínicos. Freqüentemente, condições que estão associadas a um dado desfecho da doença, i.e., fatores prognósticos, são avaliadas.

Planejamento do estudo

Os estudos prognósticos são um caso particular de estudo de coorte em que o tempo inicial de seguimento da coorte é o início da doença. Neste tipo de estudo, os pacientes devem ser identificados em um ponto precoce (tempo zero) e uniforme, no curso de sua doença (ex: quando eles apresentaram os primeiros sintomas inequívocos, quando o diagnóstico foi feito ou quando começaram o tratamento definitivo), de forma a que aqueles que sucumbiram ou se recuperaram completamente sejam incluídos juntamente com aqueles cuja doença persistiu. O termo coorte de início é utilizado para descrever o grupo de pessoas que são alocadas perto do início (*inception*) de sua doença. Um problema comum neste tipo de estudo refere-se à dificuldade em se estabelecer um ponto uniforme para o que será considerado o início da coorte (tempo zero). Se a observação é iniciada em diferentes pontos no curso da doença, a descrição de seu curso subseqüente perderá precisão. O tempo relativo de tais eventos como recuperação, recorrência e morte, torna-se de difícil interpretação, podendo induzir ao erro. Um estudo prognóstico no qual os critérios para o estabelecimento do ponto zero da coorte não estão claramente especificados pode levar a uma falta de homogeneidade cujos resultados costumam ser imprevisíveis. Em muitos casos, o efeito pode ser o de fazer com que um prognóstico pareça pior do que ele realmente é; em outros, entretanto, a distorção na direção oposta também pode ocorrer.

Padrão de referência dos pacientes

Os caminhos pelos quais os pacientes entraram no estudo devem ser claramente descritos, como por exemplo, se eles vieram de um centro de atenção primária, hospitais ou algum centro terciário de atendimento. Estudos prognósticos são particularmente susceptíveis a vieses relacionados à forma como os pacientes são selecionados, acarretando

erros sistemáticos incorrigíveis na fase de análise e que invalidam os resultados do estudo. Mais adiante discutiremos os principais tipos de vieses descritos nos estudos prognósticos.

Descrição do desfecho da doença

A descrição de prognósticos deve incluir a totalidade de manifestações que se seguem ao início da doença que podem ser consideradas importantes para os pacientes, devendo esta ser feita da forma mais precisa possível. Isto significa que não apenas cura ou morte, mas também as principais conseqüências da doença, como, por exemplo, dor ou incapacidades, devem ser consideradas.

Fatores prognósticos

Fatores prognósticos devem ser diferenciados de fatores de risco. Estudos sobre fatores de risco lidam com pessoas saudáveis e avaliam o efeito destes fatores no sentido de aumentar o risco de estas pessoas virem a desenvolver uma determinada doença. Estudos prognósticos lidam com pessoas com uma determinada doença e avaliam o efeito que a presença de fatores prognósticos terá no desfecho desta doença.

Portanto, fatores associados a um aumento no risco não são necessariamente os mesmos que tornam um prognóstico pior e são freqüentemente considerados diferentes para uma mesma doença. Um bom exemplo desta situação é descrito por FLETCHER (1996): A presença de pressão sanguínea baixa diminui em alguns o risco de vir a ter um infarto agudo do miocárdio, mas é um fator prognóstico ruim, quando presente durante o evento agudo. Similarmente, tomar estrogêneos exógenos durante a menopausa aumenta o risco de câncer de endométrio, mas os outros tipos de câncer relacionados são descobertos em um estágio mais precoce e parecem ter um prognóstico melhor do que a média. Alguns fatores, entretanto, têm efeitos similares tanto no risco como no prognóstico. Por exemplo, tanto o risco de vir a ter um infarto agudo do miocárdio como o risco de morrer em decorrência disto aumentam com a idade.

Uma outra diferença importante é que risco e prognóstico descrevem fenômenos diferentes e portanto desfechos também diferentes. Para o risco, o evento (desfecho) que está sendo considerado é o início da doença, para o prognóstico, uma variedade de conseqüências da doença (desfechos) estão sendo levadas em conta, incluindo a morte, complicações, incapacidades, sofrimento etc.

Principais vieses em estudos prognósticos

Em qualquer estudo epidemiológico, tanto observacional como experimental, o investigador deve estar preocupado em evitar conclusões espúrias que sejam atribuíveis a uma metodologia questionável do desenho de estudo e/ou análise. Em particular, os dados podem sugerir uma associação forte entre o fator de estudo e a doença ou o prognóstico da doença quando, na verdade, não há uma associação, ou os dados podem indicar uma não-associação quando, somente, existe uma associação.

Estes tipos de dificuldades são geralmente referidos como problemas de validade na estimativa do efeito, uma distorção que pode ocorrer quando se estima a associação de interesse e que usualmente é chamada de viés (erro sistemático). As principais fontes de viés envolvem a seleção dos indivíduos para o estudo, a coleta de informação incorreta sobre os indivíduos do estudo e a falha em ajustar para outras variáveis de importância que não o fator em estudo (variáveis de confundimento) (KLEINBAUM *et al.*, 1982; WACHOLDER *et al.*). A seguir, discutiremos o papel destes vieses nos estudos prognósticos, apontando suas principais características e recomendações para a sua minimização.

Viés de seleção

A característica essencial de um estudo epidemiológico é a comparação de dois ou mais grupos com relação a um certo desfecho ou exposição. O viés de seleção é uma distorção da medida do efeito resultante da forma pela qual os indivíduos são selecionados para constituírem a população de estudo. Entre as várias fontes de viés de seleção, temos as falhas no desenho de estudo, mais notadamente as relacionadas à escolha dos grupos de comparação (em todos os tipos de estudos) e à escolha do esquema amostral (particularmente em estudos de caso-controle e de corte-transversal); perdas no seguimento ou não-resposta durante a coleta de dados (em estudos de coorte prospectivos e estudos prognósticos); e sobrevivência seletiva (em estudos de caso-controle e de corte-transversal). O viés de seleção também pode ocorrer em estudos de caso-controle e estudos prognósticos, quando o procedimento usado para identificar o status de doença/desfecho (i.e., vigilância diagnóstica) varia com o status da exposição (fatores de risco ou prognóstico). Este viés foi chamado por FEINSTEIN (1977) de viés de detecção, também sendo conhecido como viés de diagnóstico (ROTHMAN & GREENLAND, 1998).

O viés de detecção é um viés de seleção particularmente importante em estudos prognósticos. Pacientes diferem com relação à sua capacidade de acesso financeiro e geográfico à tecnologia clínica, que os identifica como elegíveis para estudos sobre o curso e prognóstico da doença; se este grau de acesso estiver vinculado ao risco de um desfecho específico, o viés de detecção ou diagnóstico resultante irá distorcer a conclusão do estudo (SACKET *et al.*, 1991).

Um outro tipo de viés de seleção importante em estudos prognósticos é o viés de referência. Estudos conduzidos em amostras hospitalares ou clínicas costumam ser progressivamente afetados pela superestimação de indivíduos com prognósticos relativamente piores. Neste tipo de viés, a seleção que ocorre em cada estágio do processo de referência pode gerar amostras de pacientes que são muito diferentes daqueles encontrados na população geral (SACKET *et al.*, 1991).

Viés de informação

O viés de informação refere-se a uma distorção na estimativa do efeito de interesse que resulta quando a medida de exposição ou doença é sistematicamente inacurada. As principais fontes de viés de informação incluem medidas inválidas, critérios diagnósticos incorretos, questionários pouco estruturados e/ou procedimentos de entrevista ou índex

dele derivado que não meça o que é suposto medir, e omissões, imprecisões, ou outros problemas de adequação nos dados registrados previamente. O viés de informação decorrente de erro de classificação pode também resultar de estudos de coorte, quando a vigilância diagnóstica não é igual entre os grupos de exposição. Em estudos de caso-controle, entretanto, a vigilância seletiva pode levar mais a viés de seleção do que de informação (KLEINBAUM *et al.*, 1982).

O viés de informação ou mensuração pode ocorrer em estudos prognósticos onde os desfechos em estudo não são muito evidentes ou cujos pontos de corte não são muito claros como, por exemplo, efeitos colaterais ou incapacidades (Fletcher *et al.*, 1996). Nestes casos o viés de mensuração pode ocorrer em decorrência das diferenças nos métodos pelos quais o desfecho é classificado. O viés de informação também pode ocorrer em situações onde o entrevistador/pesquisador é consciente da hipótese que está sendo testada, podendo influenciar indiretamente respostas ou mensurações realizadas. As principais recomendações encontradas na literatura para a minimização/eliminação deste viés são: 1) uso de entrevistas estruturadas e padronizadas ou critérios bastante explícitos para avaliação do desfecho; 2) mascarar os entrevistadores quanto a hipótese a ser testada; e 3) usar entrevistadores leigos sempre que possível. Segundo LEWIS & PELOSI (1990), entrevistadores treinados e leigos são mais prováveis de seguirem estritamente o questionário/critério e de não usarem o seu próprio julgamento na decisão sobre o *status* de desfecho.

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM ESTUDOS PROGNÓSTICOS

Como já discutido acima, os estudos prognósticos são um caso particular de estudo de coorte (ver Anexo, página 18)onde o tempo inicial de seguimento da coorte é o início da doença. Imaginemos a situação hipotética, em que comparamos a mortalidade por AIDS e por tétano. De 100 casos iniciais, a mortalidade em 5 anos subseqüentes ao diagnóstico é indicada no Quadro I.

Quadro I-Mortalidade em 5 anos subseqüentes ao diagnóstico

ANOS	TÉTANO	AIDS
1	90	10
2	0	15
3	0	15
4	0	25
5	0	25

Quando olhamos este quadro, fica claro que a mortalidade por tétano ao longo de 5 anos é bastante diferente da mortalidade por AIDS, embora, ao fim de 5 anos, 10 indivíduos tenham sobrevivido em cada grupo.

Uma forma sumária de apresentar estes dados é a sobrevivência em 5 anos, que é igual a 10%.

$$5 \text{ anos de sobrevivência} = \frac{Ns}{No}$$

Onde Ns=número de pacientes que sobreviveram 5 anos a partir do diagnóstico e N0=número de pacientes no início do seguimento.

Uma forma de sumarizar estes dados, levando em conta o que aconteceu no período todo, é a chamada análise de sobrevivência.

No caso do tétano no início do tempo, tenho 100 diagnósticos e a figura 1 representa a sobrevivência ao longo do tempo. E no caso da AIDS, a sobrevivência está representada na figura 2.

Figura 1-Sobrevivência em pacientes com tétano

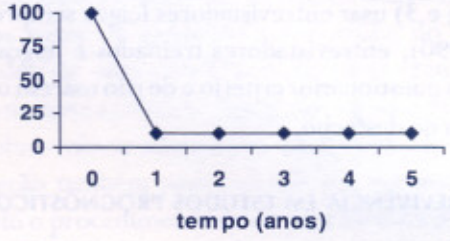
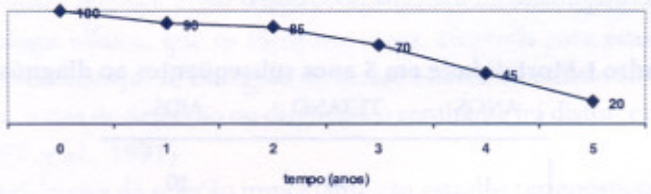


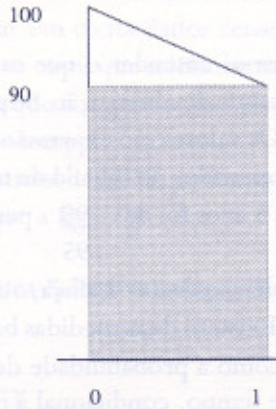
Figura 2-Sobrevivência em pacientes com AIDS



Observe que a área sob a figura que descreve a experiência de sobrevivência das 2 coortes é bastante diferente. É fácil constatar que é muito maior a área da figura no caso da AIDS. O cálculo da área destas figuras é uma das medidas de sumarização do prognóstico, após o diagnóstico de uma doença, e seu cálculo é simples, se separarmos os 5 anos, ano a ano.

No caso da AIDS, tenho um primeiro retângulo (A) e um triângulo (B), (figura 3) e eu posso somar estas áreas conforme quadro II.

Figura 3-Estimativa da sobrevivência média pelo cálculo da área sob a figura 1



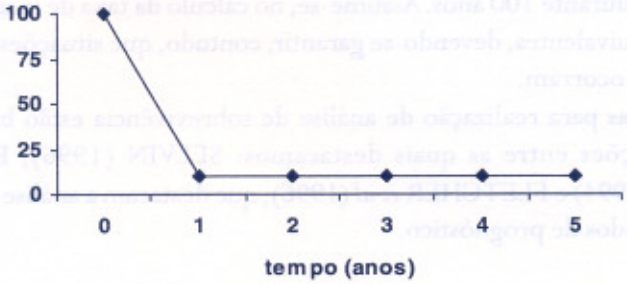
Imagine que, se eu somasse o retângulo A com o triângulo B, teríamos para o ano 1 (90*1)+(10*1)/2=95; para o ano 2 , (85*1)+(5*1)/2=87,5, e assim por diante.

Quadro II - Cálculo da sobrevivência

ANOS	TÉTANO		AIDS	
1	10+45	55	90+5	95,0
2	10	10	85+2,5	87,5
3	10	10	70+7,5	77,5
4	10	10	45+12,5	57,5
5	10	10	20+12,5	32,5
TOTAL		95		350

O total da sobrevivência é muitas vezes maior para AIDS do que para o tétano. Como não é comum trabalhar com número fixo de pessoas, ou seja, nos tempos atuais é mais fácil termos 100 pessoas com AIDS do que 100 com tétano, é usual expressarmos os valores em termos percentuais. No início do período, quando todos estão vivos, temos um valor igual a 1; no ano 2, este percentual para o tétano será de 10%, e assim sucessivamente (figura 4).

Figura 4-Estimativa da sobrevivência em percentual



Portanto, uma forma simplificada de realizarmos este cálculo de sobrevivência é somando os produtos do percentual de sobrevivência em cada intervalo de tempo com o tamanho do intervalo.

Se voltarmos ao quadro II e procurarmos entender o que os números 95 e 350 significam, veremos que eles são função do tempo de observação. Se parássemos o cálculo em 4 anos, estes valores seriam diferentes. Os valores são expressão do que é conhecido como pessoa-ano e são utilizados como denominador no cálculo de taxas. Podemos dizer que a taxa de mortalidade para o tétano em 5 anos foi de $\frac{90}{95}$ pessoas-ano.

Em estudos de coorte, avalia-se a incidência de um doença, ou seja os casos que se desenvolveram no período de seguimento. Existem duas medidas básicas da incidência: o risco e a taxa (*rate*). O risco é definido como a probabilidade de uma pessoa sem a doença vir a desenvolvê-la num período de tempo, condicional à possibilidade de não morrer por outras causas durante o período.

O risco varia entre 0 e 1 e não possui dimensão. Este risco refere-se, usualmente, à primeira ocorrência da doença embora possa referir-se ao desenvolvimento de dois a três episódios em um dado período. Este conceito de risco circunscreve-se em um período definido ou uma faixa de idade em que os casos novos são detectados. Uma forma de estimar o risco médio é a incidência acumulada

$$= \frac{\text{número de casos novos}}{\text{pessoas sob o risco no início do período}}$$

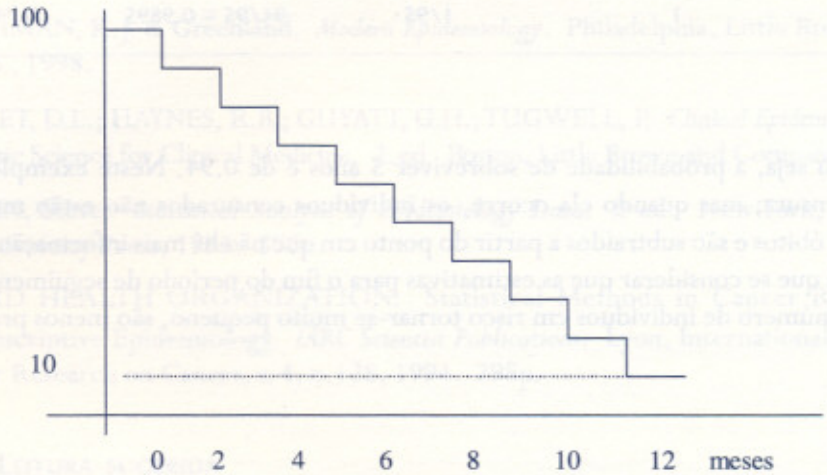
A taxa de incidência é o potencial instantâneo de aparecimento da doença. Ela é usada para que se possa medir a freqüência de ocorrência de uma doença em uma coorte, pois geralmente, não basta saber a porcentagem da população que é afetada, mas também o tempo até a doença acontecer. Como vimos, para a mortalidade por AIDS e tétano, é bastante clara a importância do tempo, e isto é intuitivo, pois a longo prazo todos estaremos mortos. A taxa de incidência é então definida como o número de novos doentes dividido pelo somatório dos períodos de observação de todos os indivíduos na população. Assim sua dimensionalidade é a recíproca do tempo. Como vimos, o denominador da taxa de incidência pode ser estimado como o produto do tamanho da população pelo tempo médio de observação dos membros da população em seguimento. O denominador da taxa de incidência é geralmente referido como pessoas-ano, a fim de diferenciá-lo da variável tempo. Implícito nesta medida está o fato de diferentes significados para um mesmo valor de pessoas-ano. Assim 100 pessoas-ano, no limite, podem ser entendidas como 100 pessoas seguidas durante 1 ano, ou 1 pessoa seguida durante 100 anos. Assume-se, no cálculo da taxa de incidência, que estas medidas são equivalentes, devendo-se garantir, contudo, que situações extremas, como a descrita, não ocorram.

As técnicas para realização de análise de sobrevivência estão bem descritas em várias publicações entre as quais destacamos: SELVIN (1996); BENHAMON & RAYMOND (1994) e FLETCHER *et al* (1996), que destacam a análise de sobrevivência dentro dos estudos de prognóstico.

Com a finalidade de calcular de forma precisa a probabilidade de sobreviver desde a ocorrência de um evento, a análise de Kaplan-Meir é bastante utilizada. Esta análise permite levar em conta dados censurados. Dados censurados são informações incompletas, como os casos que iniciam o seguimento, mas são perdidos com o tempo, ou, então, casos em que o seguimento é interrompido e não se tem informação do que acontecerá após este tempo.

No exemplo inicial da AIDS, podemos especificar o tempo em que sobrevive cada um dos casos e traçar a figura 5.

Figura 5-Representação da curva de sobrevivência.



onde cada identação representa uma ocorrência, e a probabilidade de sobreviver, do início do primeiro intervalo até o último intervalo, é dada pelo produto das probabilidades de sobreviver cada intervalo.

$$P\,k = \prod_{i=1}^{k} pi$$

onde pi é a probabilidade de sobrevivência em cada um dos intervalos. Na análise de Kaplan-Meir, os intervalos são dados pela ocorrência do evento (óbito).

Considere-se que os 6 primeiros óbitos de AIDS ocorreram, segundo quadro III.

Quadro III-Óbitos por AIDS, segundo mês de ocorrência até o quinto mês

MÊS	Nº DE ÓBITOS	PROBABILIDADE DE MORRER	(1-p)*	P(k)
1	2	2/100	98/100 = 0.98	0.98
2	1	1/98	97/98 = 0.9898	0.97
3	1	1/97	96/97 = 0.9897	0.96
4	1	1/96	95/96 = 0.9896	0.95
5	1	1/95	94/95 = 0.9895	0.94

Ou seja, a probabilidade de sobreviver 5 anos é de 0.94. Neste exemplo, não havia censura; mas quando ela ocorre, os indivíduos censurados não estão mais em risco de óbitos e são subtraídos a partir do ponto em que não há mais informação sobre eles. Há que se considerar que as estimativas para o fim do período de seguimento, no caso de número de indivíduos em risco tornar-se muito pequeno, são menos precisas.

Referências Bibliográficas

FEINSTEIN, A.R. *Clinical Biostatistics*. St. Louis, Mosby, 1977.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E. H. *Clinical Epidemiology*. The Essentials. 3. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

KLEINBAUM, D.G.; KUPPER, L.L.; MORGENTERN, H. *Epidemiologic research. Principles and Quantitative Methods*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1982.

LEWIS, G.; WILLIAMS, P. Clinical Judgement and the standardised interview in psychiatry. *Psychology Medicine*, v. 19, p. 971-80, 1989.

ROTHMAN, K.J. & Greenland. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Little Brown and Co., 1998.

SACKET, D.L.; HAYNES, R.B.; GUYATT, G.H.; TUGWELL, P. *Clinical Epidemiology*. A Basic Science for Clinical Medicine. 2. ed. Boston, Little Brown and Company, 1991.

SELVIN, Steve. *Statistical Analysis of Epidemiology Data*. 2 ed. New York, Oxford University Press, 1996. 375p.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Statistical Methods in Cancer Research Descriptive Epidemiology. *IARC Scientist Publications*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, v. 4, n.128, 1994. 298p.

Leitura sugerida

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. *Clinical Epidemiology*. The Essentials. 3. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

SACKET, D.L.; HAYNES, R.B.; GUYATT, G.H.; TUGWELL, P. *Clinical Epidemiology*. A Basic Science for Clinical Medicine. 2. ed. Boston, Little Brown and Company, 1991.

SELVIN, Steve. *Statistical Analysis of Epidemiology Data*. 2 ed. New York, Oxford University Press, 1996, 375p.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Statistical Methods in Cancer Research Descriptive Epidemiology. *IARC Scientist Publications*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, v. 4, n. 128, 1994. 298p.

Anexo

Características de um estudo de coorte

Os estudos de coorte são também chamados de estudos de seguimento, estudos prospectivos ou de incidência. Cada uma destas designações associa-se às características de desenho empregado neste tipo de estudo, em que a informação sobre um fator de estudo é conhecida de todos os indivíduos ou coorte que participam do estudo e que será seguida ao longo do tempo. A denominação é de estudo de incidência uma vez que os participantes devem estar livres da doença em estudo, no início do seguimento. Assim sendo, estes estudos pressupõem que os indivíduos participantes serão estudados, pelo menos, duas vezes ao longo do tempo.

Estudos de coorte são utilizados para doenças com ocorrências relativamente freqüentes como doença coronária, mortalidade geral, infecções mais comuns. Os casos prevalentes são excluídos inicialmente e compara-se à freqüência de casos incidentes estratificados pelo fator ou fatores de estudo.

Um estudo de coorte pode ser realmente prospectivo, quando os indivíduos livres da doença são seguidos ao longo do tempo, ou retrospectivo, quando utilizam dados secundários. Este desenho retrospectivo dos estudos de coorte dependem da existência de informação prévia ao desenvolvimento da doença.

Os estudos de coorte podem envolver uma coorte fixa que é seguida por um período definido, ou uma população dinâmica, quando é necessário conhecer o período de seguimento de cada indivíduo. Os grupos expostos e não expostos ao fator de risco podem ser selecionados de diferentes populações; contudo, para que a inferência etiológica possa ser feita, é necessário que as populações sejam comparáveis com respeito a outros fatores que não o fator de exposição de interesse.

Um problema particular dos estudos de coorte, principalmente daqueles com longo período de seguimento, é a perda dos participantes, devido à migração, ausência de participação e morte. Estas perdas podem levar a importantes distorções dos resultados, que não podem ser corrigidas na análise.

Outras referências à taxa de incidência é a de risco instantâneo, *hazard*, taxa de incidência por pessoa, tempo e força de morbidade ou mortalidade.

Pode-se imaginar a evolução ao longo do tempo de um coorte de duas maneiras: população fixa e população dinâmica. No primeiro caso, se o evento em estudo for, por exemplo, a mortalidade, pode-se imaginar que, em um período determinado de tempo, indivíduos tenham morrido.

Nesta situação, a taxa de incidência é igual a I/St, em que I são os casos ocorridos no período e St, a soma de todos os tempos de seguimento.

No segundo caso, de uma população dinâmica, teríamos entradas e saídas. As pessoas entram na coorte por nascimento ou migração e saem por morte, acometimento por outra doença ou migração. Quando as entradas e saídas se equivalem, dizemos que a população encontra-se em equilíbrio. Nesta situação a incidência será a razão entre o número de casos novos em um determinado período dividido pela população no início da observação.

ENVIO DE ARTIGOS, VENDAS E PERMUTAS
SÉRIE: ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL - UERJ
RUA SÃO FRANCISCO XAVIER, 524 - 7º ANDAR - BL. D
MARACANÃ - RIO DE JANEIRO - RJ - CEP 20.559-900
TEL.: (021) 587-7303 / 587-7572 / 284-8249
FAX.: (021) 264-1142
E-MAIL: SERIEIMS@UERJ.BR

IMPRESSÃO E ACABAMENTO
GRÁFICA DA UERJ

SÉRIE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE TEXTOS

1. APRESENTAÇÃO DE TEXTOS

Os textos, quando entregues ao Depto. de Publicações do Instituto de Medicina Social da UERJ, devem atender às seguintes exigências:

1.1. estar escritos na língua portuguesa e tratar de temas ligados, preferencialmente, à saúde e políticas públicas e sociais;

1.2. ser apresentados em disquetes 3½, acompanhados de 3 (três) cópias em papel, tendo sido digitados em *Word for Windows;*

1.3. constar de no mínimo 20 e no máximo 70 laudas (30 linhas com 70 toques por linha); casos excepcionais serão julgados pela Editoria da Série;

1.4. estar acompanhados de sumário e de resumos em português e em inglês, com 100 a 200 palavras cada, e apresentarem um mínimo de três palavras-chave descritoras do conteúdo, também em português e em inglês;

1.5. estar acompanhados de apresentação dos autores (qualificação profissional e vínculos institucionais);

1.6. as NOTAS deverão ser apresentadas no pé das páginas e as REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS deverão ser apresentadas ao final do artigo, em páginas específicas destinadas a este fim;

1.7. as NOTAS deverão ser numeradas consecutivamente, em algarismos arábicos;

1.8. os GRÁFICOS e TABELAS deverão ser numerados consecutivamente, em algarismos romanos;

1.9. poderão ser feitas citações no texto, somente indicando o último sobrenome do autor citado, o ano de publicação e página (quando for o caso), entre parênteses. Ex.: (Litton, 1983, p.75);

1.10. as REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS devem ter as indicações necessárias à perfeita identificação das obras, de acordo com as normas da ABNT. Exemplos:

Para livros

DIAS, Gonçalves. *Gonçalves Dias:* poesia. Organizada por Manuel Bandeira; revisão crítica por Maximiano de Carvalho e Silva. 11 ed. Rio de Janeiro: Agir, 1983. 87 p. (Nossos Clássicos, 18)

Para artigos

MOURA, Alexandrina Sobreira de. Direito de habitação às classes de baixa renda. *Ciência e Trópico*, Recife, v. 11, n.1, p. 71-78, jan./jun. 1983.

Para capítulos de livros

LAYTON, E. Conditions of technological development. In: SPIEGEL, Ina, PRICE, Derek de Solla. *Science technology and society*; a cross-disciplinary perspective. California, Sage, 1977. p. 197-222.

Para trabalhos publicados em Anais

CORDEIRO, Rosa Inês de N. Descrição e representação de fotografias de cenas e fotogramas de filmes: um esquema de indexação. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE BIBLIOTECONOMIA E DOCUMENTAÇÃO, 16. 1991. *Anais*... Salvador: APBEB, 1991. v. 2, p. 1008-1022.

2. INDICAÇÃO E PARECER EDITORIAL

2.1. os textos, quando de autoria de alunos, deverão estar acompanhados de indicação para publicação, por escrito, emitida por professor do IMS;

2.2. todos os textos apresentados para publicação serão submetidos a parecer de pelo menos um membro do Conselho Editorial ou de consultor que a Editoria da Série considere oportuno convidar, de acordo com suas especificidades. A indicação apontada no item 2.1) não exclui a emissão do parecer aqui referido.

3. REVISÃO E AJUSTES DOS TEXTOS

3.1. nos casos de aprovação com ressalvas, os textos serão devolvidos aos autores para revisão e alteração, a serem realizadas no prazo máximo de 10 (dez) dias;

3.2. após aprovação para publicação, os textos serão submetidos a profissional qualificado para dar procedimento ao copidesque, que deverá ser revisto pelos autores no prazo máximo de 5 (cinco) dias;

3.3. os textos alterados ou revisados, devolvidos pelos autores em prazos superiores aos determinados nos itens 3.1 e 3.2, serão publicados de acordo com novo cronograma de produção a ser definido pela Editoria da Série.

4. PRIORIDADE

Será prioritária a publicação de textos de autoria de professores e alunos do Instituto de Medicina Social da UERJ.

5. EXEMPLARES PARA OS AUTORES

Os autores terão direito a 10 (dez) exemplares gratuitos dos números da Série em que constem seus textos.

6. CASOS OMISSOS

Os casos omissos serão analisados pelo Editor da Série.

Textos Publicados em 1999

185. **Epidemiologia Aplicada à Clínica: um Enfoque Científico do uso da Informação Médica - Medicina Baseada em Evidência**
Paulo Nadanovsky

186. **Epidemiologia Aplicada à Clínica: um Enfoque Científico do uso da Informação Médica - Testes Diagnósticos**
José Ueleres Braga

187. **Epidemiologia Aplicada à Clínica: um Enfoque Científico do uso da Informação Médica - Diagnóstico Precoce**
Claudia Leite Moraes e Gulnar Azevedo e Silva Mendonça

188. **Epidemiologia Aplicada à Clínica: um Enfoque Científico do uso da Informação Médica - Tratamento**
Maria Lúcia Fernandes
Aderência, Concordância, Seguimento
Gustavo Bretas