

## Curso de epidemiologia básica para pneumologistas

### 4ª parte – Epidemiologia clínica

ANA M.B. MENEZES<sup>1</sup>, INÁ DA S. DOS SANTOS<sup>2</sup>

A quarta e última parte do curso de epidemiologia básica abordará os seguintes conteúdos da epidemiologia clínica:

1. Diagnóstico
2. Rastreamento ou triagem ou *screening*
3. História natural da doença
4. Prognóstico
5. Tratamento

#### 1. DIAGNÓSTICO

Diagnóstico, por definição, é o ato de identificar uma doença. Mas como saber identificá-la? Alguns médicos atribuem ao patologista essa tarefa e esperam deles o veredicto final, independentemente, muitas vezes, da hipótese por eles formulada. Embora algumas doenças sejam de fácil identificação, é raro um diagnóstico com 100% de certeza. Qual a implicação dessa incerteza no diagnóstico? A resposta depende, pelo menos em parte, das conseqüências do resultado da ação *versus* a inércia; os dois extremos com que nos defrontamos variam desde a realização de uma cirurgia radical em um paciente com doença benigna, até não fazer nada, para casos de doença maligna. Constantemente, é preciso balancear risco/benefício, julgar inúmeros parâmetros e sempre ter em mente a seguinte pergunta: é isso o melhor para o nosso paciente?<sup>(1)</sup>

O adequado diagnóstico de uma doença é feito através de cuidadosa anamnese, exame clínico e exames complementares. Cada uma dessas etapas tem importante papel na formulação do diagnóstico, desde que sejam corretamente interpretadas. Com base na criteriosa análise de cada um dos resultados dessa investigação, o diagnóstico terá maior ou menor probabilidade de estar correto. Talvez o dado de história familiar de determinada doença não seja um fator importante no diagnóstico de alguns doentes; entretanto, por exemplo, o relato de história familiar de asma faz com que a probabilidade de um paciente ser asmático aumente<sup>(2)</sup>.

1. Professora Titular de Pneumologia, Faculdade de Medicina-UFPEL; Presidente da Comissão de Epidemiologia da SBPT; Professora do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia-UFPEL.

2. Professora do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia-UFPEL.

Endereço para correspondência – Ana Maria Menezes, Av. Domingos de Almeida, 2.872 – Areal – 96085-470 – Pelotas, RS. E-mail: anamene@nutecnet.com.br

O processo de “diagnosticar” uma doença pode variar de probabilidade zero a probabilidade de 100%. Dependendo do conhecimento do clínico e dos métodos complementares usados, essa probabilidade diagnóstica deslocar-se-á mais para um dos extremos, ou seja, a doença poderá ser totalmente descartada (0%) ou confirmada (100%).

#### 1.1. SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

O exame diagnóstico ideal é aquele que, quando positivo, indica com certeza a presença da doença e, quando negativo, indica a ausência da mesma. Em outras palavras, pode ser dito que a SENSIBILIDADE de um teste é a capacidade do mesmo de reconhecer os verdadeiro-positivos e a ESPECIFICIDADE é o poder de distinguir os verdadeiro-negativos<sup>(3)</sup>. O único meio para ter-se a certeza (nunca de 100%) dos verdadeiro-positivos ou negativos é a comparação com outro teste, o chamado padrão-ouro (Figura 1).

Alternativas corretas: a doença existe  $\hat{O}$  teste positivo (a)  
a doença não existe  $\hat{O}$  teste negativo (d)

Alternativas incorretas: a doença existe  $\hat{O}$  teste negativo (c)  
a doença não existe  $\hat{O}$  teste positivo (b)

O cálculo da sensibilidade e da especificidade é feito através das seguintes equações<sup>(4)</sup>:

$$\text{SENSIBILIDADE} = \frac{\text{Verdadeiro-positivos}}{\text{Verdadeiro-positivos} + \text{Falso-negativos}} \times 100$$

$$\text{OU} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{ESPECIFICIDADE} = \frac{\text{Verdadeiro-negativos}}{\text{Verdadeiro-negativos} + \text{Falso-positivos}} \times 100$$

$$\text{OU} = \frac{d}{d + b}$$

A Figura 1 mostra as quatro possíveis interpretações do resultado de um teste, sendo duas possibilidades corretas (a e

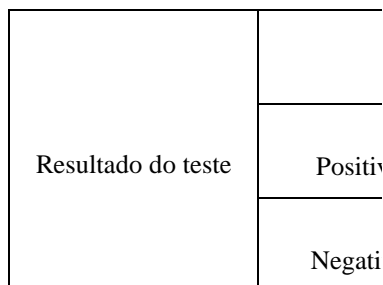


Figura 1 – Modelo para avaliação da validade de um teste diagnóstico

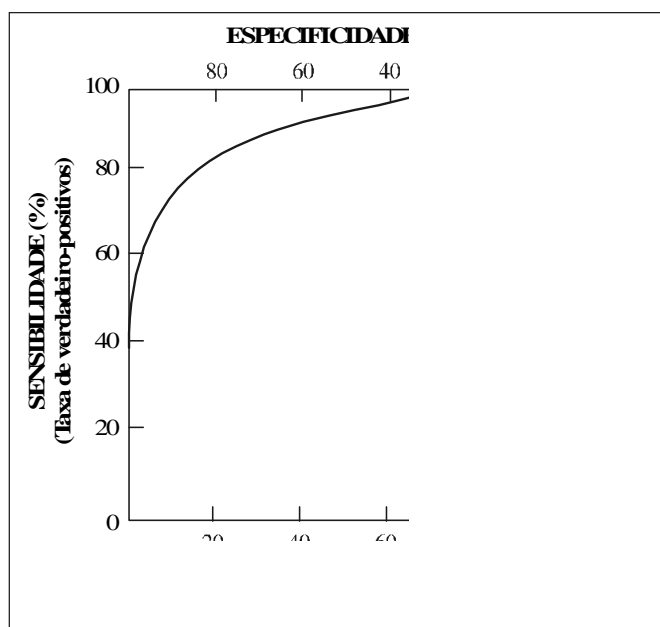


Figura 2 – Exemplo de uma curva ROC

d) e duas incorretas (b e c). O teste é considerado positivo (anormal) ou negativo (normal) e a doença, presente ou ausente. O padrão-ouro seria o verdadeiro estado de doente ou não doente determinado através de métodos mais acurados. Dependendo do diagnóstico, o padrão-ouro poderá ser a citologia ou a histologia. A biópsia de agulha fina (exame citológico), por exemplo, para o diagnóstico de câncer de pulmão apresenta 89% de sensibilidade, 96% de especificidade, falso-positivos de 0,8% e falso-negativos de 8%<sup>(1)</sup>. A sensibilidade e especificidade podem variar, no presente exemplo, conforme a topografia do tumor, a qualidade e quantidade da amostra. Os falso-positivos podem resultar de marcada atipia de células decorrente da irritação crônica, como ocorre em outras doenças, tais como, asma, bronquite crônica, infarto, etc. Caberá ao clínico a responsabilidade de fornecer uma cuidadosa história do paciente. O resultado de um citopatológico negativo não exclui definitivamente a malignidade e os clínicos devem valorizá-lo dentro do contexto de cada caso.

No caso da baciloscopia do escarro para o diagnóstico da tuberculose, a mesma apresenta especificidade próxima de 100%, mas sensibilidade de 50% em algumas séries<sup>(5)</sup>. Sabe-se que a maior probabilidade para o achado de bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR), no exame microscópico do escarro, será quando a presença de bacilos for igual ou superior a 10.000 por ml de escarro. Portanto, pacientes tuberculosos com menores populações bacilares poderão ter baciloscopia negativa<sup>(5)</sup>.

O ideal seria um teste com alta sensibilidade e alta especificidade, mas isso raramente ocorre, pois elas estão relacionadas de maneira inversa<sup>(4)</sup>.

Outra maneira de avaliar o teste diagnóstico ou decidir quais os pontos de corte mais adequados é através de gráficos ou das chamadas curvas ROC (*receiver operator characteristic*). Quanto mais próxima a curva do ângulo superior esquerdo do gráfico, o teste terá a melhor sensibilidade e melhor especificidade (Figura 2); quanto mais a curva afastar-se desse ângulo, pior será o teste<sup>(6)</sup>.

#### PONTOS IMPORTANTES A SEREM RESSALTADOS:

##### SENSIBILIDADE

- 4 Quanto maior a sensibilidade de um teste, maior a chance de detectar a doença.
- 4 Testes sensíveis são indicados quando o risco de não diagnosticar a doença acarreta importantes conseqüências para o doente (doença grave, mas tratável, como é o caso da tuberculose).
- 4 Testes sensíveis são úteis quando se quer reduzir um número grande de possibilidades (teste HIV para paciente com infiltrado pulmonar).
- 4 Testes altamente sensíveis excluem um determinado diagnóstico.

##### ESPECIFICIDADE

- 4 Quanto maior a especificidade de um teste, maior a chance de que pessoas sem a doença sejam excluídas pelo teste.
- 4 Testes muito específicos são freqüentemente usados para confirmar a presença da doença.

- 4 Testes específicos são mais úteis quando seu resultado é positivo.
- 4 Testes altamente específicos são necessários quando resultados falso-positivos podem levar o paciente a tratamento ou conduta desnecessários e, às vezes, de risco para o paciente.

### 1.2. VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO (VP+ E VP-)<sup>(4)</sup>

Além da sensibilidade e especificidade (que detectam a acurácia de um teste), outra medida da validade de um teste é o VP+ e o VP-. O clínico freqüentemente se vê frente a essa situação ao receber um paciente com um resultado de exame (positivo ou negativo), devendo interpretá-lo adequadamente. Usando a Figura 1 como exemplo, pode ser dito que o valor preditivo + é a probabilidade de o paciente estar doente entre aqueles que tiveram o teste positivo, ou seja:

$$VP+ = \frac{\text{Verdadeiro-positivos}}{\text{Verdadeiro-positivos} + \text{Falso-positivos}} \times 100$$

$$\text{Ou} = \frac{a}{a + b} \times 100$$

O VP- é a probabilidade de o paciente estar sadio entre os que tiveram o teste negativo, ou seja:

$$VP- = \frac{\text{Verdadeiro-negativos}}{\text{Verdadeiro-negativos} + \text{Falso-negativos}} \times 100$$

$$\text{Ou} = \frac{d}{d + c} \times 100$$

### 1.3. VALORES PREDITIVOS E PREVALÊNCIA<sup>(4)</sup>

A sensibilidade e a especificidade não dependem da prevalência da doença. Já os valores preditivos dependem da prevalência da doença em estudo, conforme pode ser observado pelas equações abaixo:

$$VP+ = \frac{\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}}{(\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + (1 - \text{especificidade}) (1 - \text{prevalência})}$$

$$VP- = \frac{\text{especificidade} (1 - \text{prevalência})}{\text{especificidade} (1 - \text{prevalência}) + (1 - \text{sensibilidade}) \text{prevalência}}$$

### PONTOS IMPORTANTES A SEREM RESSALTADOS:

#### VALORES PREDITIVOS

- 4 Quanto mais sensível for um teste, melhor será seu valor preditivo negativo (ou seja, maior será a certeza de que

uma pessoa com resultado negativo não tem a doença em estudo).

- 4 Quanto mais específico for um teste, melhor será seu valor preditivo positivo (ou seja, maior será a certeza de que uma pessoa com resultado positivo tenha a doença em estudo).

### 1.4. REPETIBILIDADE DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

É a freqüência com que um teste fornece os mesmos resultados quando é repetido muitas vezes, no mesmo paciente, por diferentes pessoas. Por exemplo: dois observadores diferentes, em ocasiões separadas, avaliam a mesma característica nos mesmos indivíduos. O resultado pode ser avaliado pelo índice de kappa (K), que mede a proporção de concordâncias além da esperada pela *chance*, conforme a fórmula abaixo<sup>(7)</sup>.

$$K = (Po - Pe) / 1 - Pe$$

Onde: Po = proporção de concordâncias observadas

Pe = proporção de concordâncias esperadas

O kappa varia de 0 a 1, ou seja, quanto maior a concordância, mais perto da unidade estará o kappa. Estudo sobre mortalidade infantil realizado em Pelotas mostrou que o índice de kappa (concordância entre o atestado de óbito oficial e o atestado fornecido pelo árbitro do estudo) para pneumonia foi de 0,61<sup>(8)</sup>.

## 2. RASTREAMENTO OU TRIAGEM OU *SCREENING*

É a busca em pessoas assintomáticas de algum sinal ou sintoma que possa ser indicativo de uma provável doença. Após o *screening*, essas pessoas são encaminhadas para uma avaliação mais adequada e aí será feito ou não o diagnóstico. Portanto, pode ser concluído que os testes para *screening* devem ser mais "sensíveis" e os testes para diagnóstico mais "específicos"<sup>(9)</sup>.

### 2.1. TESTES DE *SCREENING*

Devem preencher os seguintes critérios:

- baixo custo
- fácil aplicação
- não invasivo
- alta sensibilidade (para minimizar o número de falso-negativos)

### 2.2. DOENÇAS INDICADAS PARA *SCREENING*

- doenças graves
- de alta prevalência na fase pré-clínica
- doenças que tenham maior redução de morbidade e mortalidade se o tratamento for iniciado antes da fase sintomática

O *screening* visa o diagnóstico precoce de uma doença que, não sendo tratada, terá pior prognóstico. No Programa de Controle da Tuberculose, o teste tuberculínico é usado em crianças não vacinadas com BCG como meio de triagem entre os comunicantes de casos bacilíferos<sup>(5)</sup>. Um teste positivo, nesse caso, aponta, quase certamente, para viragem tuberculínica recente; isso levará o médico a proceder a uma avaliação do caso, com a indicação de quimioprofilaxia ou esquema terapêutico completo.

### 2.3. VIESES DOS PROGRAMAS DE *SCREENING*<sup>(10)</sup>

- A) VIÉS DE AUTO-SELEÇÃO
- B) VIÉS DE TEMPO GANHO
- C) VIÉS DE DURAÇÃO

A) VIÉS DE AUTO-SELEÇÃO – provavelmente, as pessoas que participam mais em programas de *screening* são diferentes daquelas que não participam dos mesmos. Esse viés pode ocorrer nos dois sentidos, ou seja: tanto os pacientes mais assintomáticos aceitam participar mais dos programas de *screening*, como aqueles que estão em maior risco (por exemplo: mulheres com história familiar de câncer de mama talvez atendam mais a um *screening* para câncer de mama).

B) VIÉS DE TEMPO GANHO – aqueles pacientes que participarem do *screening* terão seu diagnóstico feito mais precocemente e, portanto, mais *chances* de melhor prognóstico. Esse viés deverá ser levado em conta ao comparar a mortalidade desse grupo com a de outro grupo não submetido ao *screening*.

C) VIÉS DE DURAÇÃO – o grupo do *screening* provavelmente tem uma fase pré-clínica da doença mais longa e melhor prognóstico. Será mais fácil detectar pelo *screening* os casos de evolução mais longa do que os casos de evolução mais rápida.

## 3. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA<sup>(11)</sup>

A história natural da doença é a evolução da mesma sem qualquer intervenção médica.

O curso da doença pode seguir diversos caminhos:

- evolução aguda, rapidamente fatal (pneumonia por *Pneumocystis carinii*)
- evolução aguda, clinicamente evidente e com rápida recuperação na maioria dos casos (pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*)
- evolução sem alcançar o limiar clínico – primoinfecção da tuberculose
- evolução crônica que progride para o óbito após longo período – DPOC
- evolução crônica com períodos assintomáticos e exacerbações – asma brônquica

### 3.1. A HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA PERMITE:

1. Prever os possíveis desfechos de certos sinais e/ou sintomas.

2. Saber se determinado sinal ou sintoma deve ser tratado.

3. Detectar precocemente sinais ou sintomas que possam levar a conseqüências não desejáveis.

Os tipos de estudos utilizados para descrever a história natural da doença são as coortes (retrospectivas e prospectivas) e os estudos de caso-controle (discutidos na segunda parte deste curso).

### 3.2. VIESES DOS ESTUDOS SOBRE HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

- A) VIÉS DE SUSCETIBILIDADE
- B) VIÉS DE AFERIÇÃO

A) VIÉS DE SUSCETIBILIDADE – ocorre quando os grupos formados para o estudo diferem quanto a outros fatores de risco que não aqueles em estudo. Se fatores extrínsecos (não aqueles que estão sendo estudados) podem causar o desfecho, significa que os grupos em estudo não são igualmente suscetíveis ao desfecho.

B) VIÉS DE AFERIÇÃO – é quando os pacientes de um dos grupos têm maior *chance* de ter seu desfecho clínico detectado. Esse viés pode ser minimizado através de três maneiras: a) estabelecendo critérios bem definidos quanto ao desfecho; b) fazendo com que o observador esteja cego quanto ao grupo a que o paciente pertence; c) esforçando-se de igual maneira para detectar o desfecho nos dois grupos de pacientes.

## 4. PROGNÓSTICO

Prognóstico é o curso clínico de uma doença sob cuidados médicos. Os fatores prognósticos diferem dos fatores de risco, pois estes usualmente são realizados com pessoas sadias e os fatores prognósticos são identificados a partir de pessoas com a doença. Nos estudos de risco, o evento medido é o início da doença; nos estudos de prognóstico, o desfecho é a conseqüência das doenças, desde incapacidades, complicações até a morte. Fatores de risco geralmente estão associados a eventos de baixa probabilidade (taxas de aparecimento de doenças, às vezes, são da ordem de 1/100 a 1/10.000). O prognóstico descreve eventos relativamente frequentes, o que permite ao clínico, muitas vezes, fazer corretas estimativas de prognóstico, a partir de experiência pessoal. Por exemplo, a maioria dos clínicos sabe que poucos pacientes com câncer de pulmão sobrevivem por cinco anos<sup>(11)</sup>.

### 4.1. ANÁLISE DE SOBREVIDA

É um método que permite avaliar o prognóstico, ou seja, a probabilidade, em média, de que pacientes com determinada condição apresentem um desfecho, em qualquer ponto no tempo. O objetivo não é apenas descrever se os pacientes vivem ou morrem. Qualquer desfecho dicotômico, que

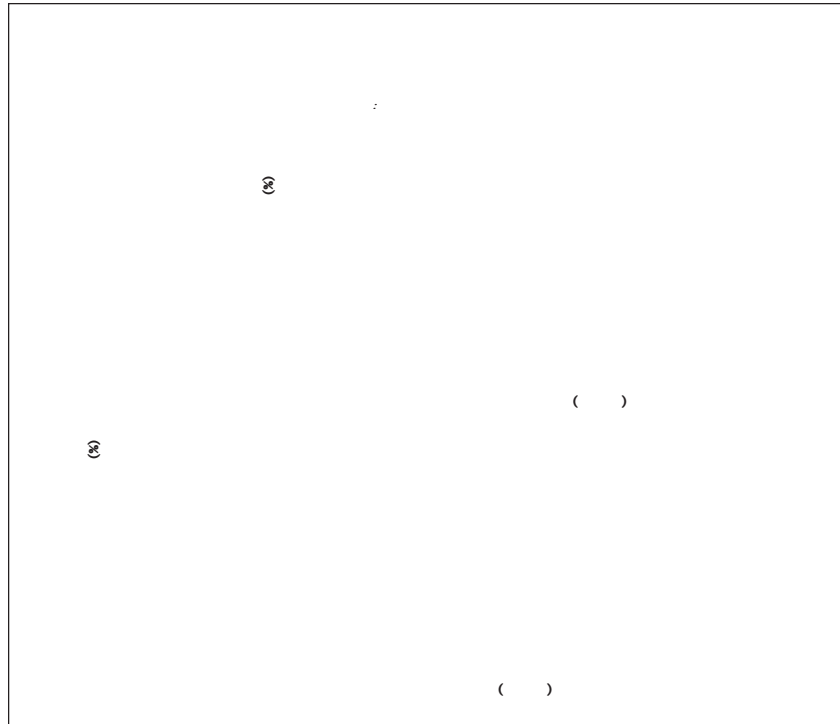
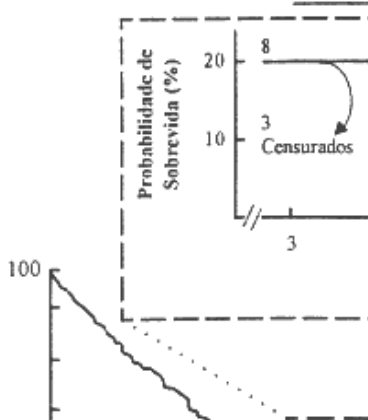


Figura 3 - Curva de sobrevida típica com uma parte detalhada<sup>(11)</sup>

4:5

Probabilidade de Sobreviver no Intervalo: 100%



durante o seguimento, pode ser uma curva de sobrevida típica em probabilidade de sobreviver e o horizonte, para cada paciente, desde o probabilidade de sobreviver até qual é estimada a partir da probabilidade a cada um dos intervalos de tempo

Quando ninguém morre e a probabilidade de sobreviver é calculada como a probabilidade de sobreviver e o número de morrer durante o intervalo. Pacientes que morreram, que se tenham retirado do estudo ou cujo seguimento ainda não tenha alcançado o intervalo, não estão em risco de morrer nesse período e, assim, não são usados para estimar a sobrevida do intervalo. Os pacientes retirados do estudo por qualquer razão são chamados "censurados", não sendo contados no denominador.

O tipo de estudo utilizado para avaliar fatores prognósticos é o de coorte ou caso-controle. A coorte que estuda fatores prognósticos é diferente da verdadeira coorte, pois é uma coorte de sobreviventes, ou seja, pessoas que têm uma doença e estão disponíveis no momento. As pessoas podem entrar na coorte em vários pontos no curso da doença e não, no início, como é na coorte verdadeira.

#### 4.2. VIESES DOS ESTUDOS DE PROGNÓSTICO

- A) VIÉS DE SUSCETIBILIDADE
- B) VIÉS DE MIGRAÇÃO
- C) VIÉS DE AFERIÇÃO

A) VIÉS DE SUSCETIBILIDADE - ocorre quando há diferenças entre as coortes, como a extensão da doença, presença de outras doenças, tratamento prévio, etc. (descrito anteriormente).

B) VIÉS DE MIGRAÇÃO - pacientes de um grupo abandonam o grupo original e vão para outro grupo de estudo ou saem do estudo.

C) VIÉS DE AFERIÇÃO - ocorre quando o desfecho é detectado de forma diferente entre os grupos (descrito anteriormente).

Há uma série de estratégias a serem utilizadas para minimizar esses vieses, tais como, emparelhamento, estratificação, padronização, análise multivariada, etc. (para o estudo dessas estratégias, consultar referência<sup>(11)</sup>).

### 5. TRATAMENTO

#### 5.1. EFICÁCIA TERAPÊUTICA

A eficácia terapêutica pode ser avaliada através de dois tipos de estudos:

- a) estudos experimentais ou ensaios clínicos randomizados e

b) estudos não-experimentais.

Em razão de esse tópico já ter sido abordado na parte III do Curso de Epidemiologia para Pneumologistas, será aqui brevemente mencionado.

Os estudos experimentais são o melhor método para avaliar a eficácia de um tratamento. Entretanto, algumas limitações devem ser lembradas:

– geralmente, são estudos de alto custo por envolverem elevado número de pacientes a serem acompanhados por algum tempo, acrescido do custo administrativo graças ao envolvimento de outras instituições. Quanto menor o número de pacientes, menor será o poder do estudo para detectar uma diferença entre os dois grupos. Quanto menor o benefício da droga que está sendo avaliada, maior será o custo necessário para demonstrá-lo.

Os estudos não-experimentais apresentam mais limitações do que os primeiros citados. Há quem os considere sem qualquer validade, como Sacks *et al.*<sup>(12)</sup>, alegando que a falta de randomização não permite adequada avaliação posterior da eficácia da droga em estudo.

Havendo impossibilidade de realizar um estudo experimental (ensaio clínico randomizado), seria aconselhável garantir que alguns critérios sejam adotados para minimizar ao máximo as limitações do estudo não-experimental:

a) monitorar a evolução da doença com a mesma intensidade nos dois grupos;

b) o tamanho observado da diferença entre os desfechos nos grupos deve exceder substancialmente a diferença esperada com base em outras características que influenciam a evolução da doença, como, por exemplo, sua gravidade;

c) as diferenças entre os vários grupos de tratamento, com respeito a outros fatores que influenciam a evolução da doença, devem ser suficientemente pequenas para que não interfiram com a avaliação do tratamento *per se*.

Dois delineamentos podem ser utilizados no estudo não-experimental:

– o de coorte – pacientes tratados de diferentes formas são acompanhados e comparados quanto à evolução da doença ou do desfecho estudado;

– o de caso-controle – tanto pacientes com o desfecho a ser estudado como uma amostra de pacientes sem o desfecho seriam identificados. O tratamento dado a cada um dos grupos seria averiguado: quanto menor a frequência com que os casos (pessoas com o desfecho estudado) recebessem o tratamento, comparados com os controles, maior deveria ter sido a eficácia do tratamento.

Ao concluir a última parte deste Curso de Epidemiologia Básica para Pneumologistas, espera-se ter contribuído com algumas informações para tornar mais fácil a tarefa dos clínicos frente às decisões a serem tomadas em relação aos pacientes. Afinal, o que é a epidemiologia, se não, apenas a clínica, aplicada a populações ao invés de indivíduos?

## REFERÊNCIAS

1. May De RM. The art and science of cytopathology: aspiration cytology. Chicago: ASCP, 1999; vol. 2; chap. 21: 947-990.
2. Mutius EV. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996;51(Suppl 1):83-86.
3. Almeida N, Rouquayrol MZ. Introdução à epidemiologia moderna. Salvador: Apce Produtos do conhecimento, 1990; Cap. III: 27-48.
4. Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA, 1995; Cap. 17: Aferição dos eventos: 358-375.
5. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: Medsi, 1993; Cap. 2: 21-34.
6. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. Williams & Willians, 1988; Chap. 3: Diagnosis: 42-75.
7. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley, 1981.
8. Menezes AMB, Victora CG, Barros FC, Menezes FS, Jannke H, Albernaz E, Halpern R, Grassi P, Oliveira ALB. Estudo populacional de investigação de óbitos perinatais e infantis: metodologia, validade do diagnóstico e sub-registro. *Jornal de Pediatria* 1997;73:383-387.
9. Rothman KJ, Greenland. Modern epidemiology. 2nd ed. Lippincott-Raven, 1998; Part IV: Special topics: screening: 499-518.
10. Pereira MG. Epidemiologia teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA, 1995; Cap. 22: Doenças não-infecciosas: 483-510.
11. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. Williams & Willians, 1988; Chap. 6: Prognosis: 106-128.
12. Sacks H, Chalmers TC, Smith H JR: Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982;72:233-240.