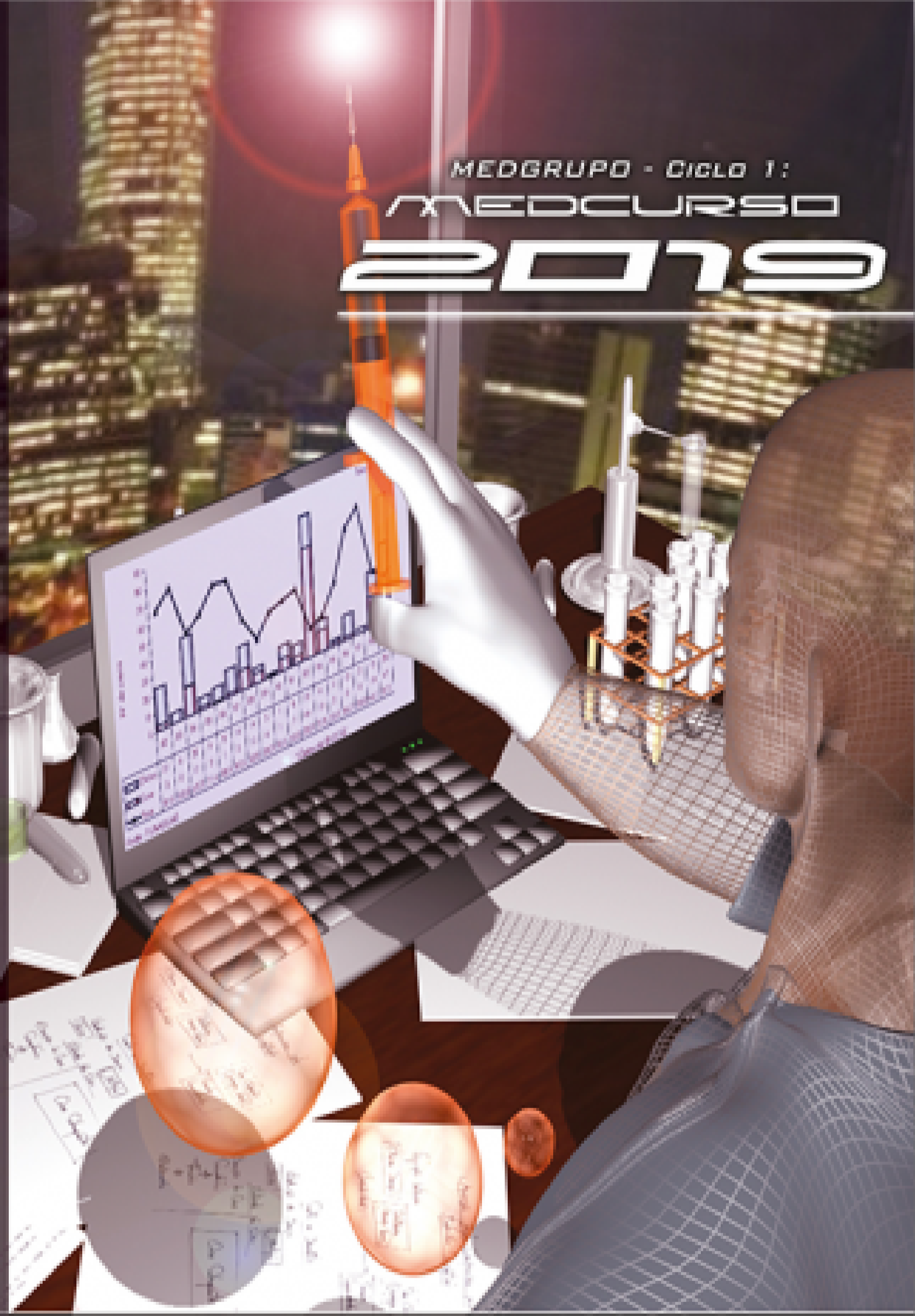


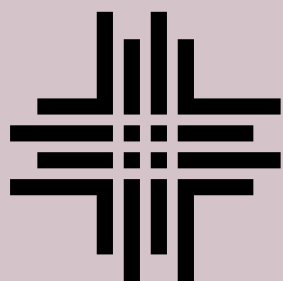
PREVENÇÃO

MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 2

EPIDEMIOLOGIA ANALÍTICA E APLICADA À CLÍNICA



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

PREVENTIVA

2019

Cap. 1 – Estudos Epidemiológicos

- I. O Raciocínio Epidemiológico
- II. O Método Epidemiológico
 - 1. Hipóteses
 - 2. Variáveis
- III. Desenhos em Estudos Epidemiológicos
 - 1. Estudos Observacionais
 - 2. Estudos Experimentais ou de Intervenção
 - 3. Estudos Quase Experimentais
 - 4. Estudos de Metanálise

Cap. 2 – Análise de Dados em Estudos Epidemiológicos

- I. Medidas de Ocorrência
- II. Medidas de Associação
 - 1 - Estudos de Coorte
 - 2 - Estudos de Caso-Controle
 - 3 - Estudos Transversais
 - 4 - Ensaios Clínicos
- III. Medidas de Significância Estatística e Outras Considerações sobre Estatística
 - Medidas de Significância Estatística
 - Processo de Análise Estatística de um Estudo
- IV. Intervalo de confiança para RR, OR e RP
 - Para RR
 - Para OR
- V. Conceitos Básicos Aplicados aos Estudos Epidemiológicos

Cap. 3 – Causalidade em Epidemiologia

- I. Tipos de Associações em Epidemiologia
 - 1. Associação Artificial (Espúria)
 - 2. Associação Não Causal (Indireta)
 - 3. Associação Causal

II. Critérios de Bradford Hill

- 1. Sequência Cronológica
- 2. Força da Associação
- 3. Relação Dose-Resposta
- 4. Consistência da Associação
- 5. Plausibilidade da Associação
- 6. Analogia com outras situações
- 7. Especificidade da Associação
- 8. Coerência
- 9. Evidência experimental

III. Um Problema Específico: Tabagismo e Câncer de Pulmão

Cap. 4 – Testes Diagnósticos

- I. Introdução
- II. Propriedades dos Testes Diagnósticos
 - 1. Sensibilidade
 - 2. Especificidade
 - 3. Valores Preditivos
 - 4. Acurácia
- III. Curvas ROC
- IV. Razões de Verossimilhança (*Likelihood Ratio*)
- V. Testes Múltiplos
 - Testes em Paralelo
 - Testes em Série

Anexos

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais
em Clínica Médica



Cap.1

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

I. O RACIOCÍNIO EPIDEMIOLÓGICO

Enquanto a Clínica destina-se a examinar o corpo do paciente, descrever alterações no seu funcionamento normal, diagnosticar os motivos e prescrever o tratamento, a Epidemiologia propõe-se a realizar tarefa análoga no corpo social, ou seja, descrever os agravos que ali ocorrem, apontar os determinantes e orientar a indicação dos meios de controle e profilaxia. Desse modo, a Epidemiologia objetiva (ou procura) responder a questões que também interessam à Clínica, mas que, com frequência, esta não pode solucionar.

Como já visto na apostila anterior – *Medidas de Saúde Coletiva*, a Epidemiologia tem como finalidade a descrição dos agravos e os determinantes de suas causas através de técnicas que se destinam fundamentalmente à análise da distribuição dos agravos à saúde e de seus determinantes, como também as relações (ou associações) entre ambos. Possui um enfoque amplo, destinado à sociedade como um todo e o seu objetivo é projetar populacionalmente o evento, a fim de possibilitar a descoberta de seus determinantes.

O problema epidemiológico tem origem quando doenças acometem grupos humanos. A sua análise envolve várias operações que se complementam. Essa sequência de formulação da questão é chamada de **Raciocínio Epidemiológico**.

Exemplo:

Em 1844, foi nomeado assistente do Primeiro Serviço do Hospital Geral de Viena o médico húngaro *Ignaz Semmelweis*. Por essa época, a Medicina convivía com a elevada mortalidade por infecção puerperal sem vê-la com estranheza, aceitando-a como fato do dia a dia, talvez resultante de uma lei natural. Mas um fato afetou e despertou o interesse intelectual de Semmelweis: a mortalidade por infecção puerperal no Primeiro Serviço mostrava-se quatro vezes superior à mortalidade ocorrida no Segundo Serviço situado no mesmo pavilhão e andar.

Semmelweis propôs-se a resolver o enigma. A partir desse momento o problema passou a ter existência. Teria como ponto de partida a sua estranheza, e seu objetivo seria formalizar um enunciado para o problema cujo conteúdo intuía. Sua técnica: responder a perguntas colocadas com o objetivo de orientar a análise, da seguinte maneira:

Qual é o ponto focal do problema?

A ocorrência de febre puerperal entre as parturientes internadas na maternidade é alta. Surpreendia um fato tão natural como o parto tornar-se evento biológico de tanto risco.

O fato observado apresenta diferenças qualitativas ou quantitativas segundo o lugar onde é observado?

Em três anos a percentagem média dos óbitos no Primeiro Serviço era de 8,8%, enquanto no Segundo Serviço era de apenas 2,3%.

Existem fatos que possam ser relacionados com o ponto focal da questão?

A febre puerperal ocorria entre mães hospitalizadas. Dentre os partos ocorridos em residências praticamente não se registravam casos de febre puerperal.

É fácil concluir que ele tenha formalizado o seu problema sob o seguinte enunciado: “Qual ou quais os fatos que tornam diferentes os percentuais de mortalidade por febre puerperal ocorrida no Primeiro e no Segundo Serviço do Hospital Geral de Viena?”.

II. O MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO

O método da pesquisa epidemiológica visa cumprir as metas essenciais do próprio método científico, na investigação dos processos saúde-doença em populações humanas, tais como: **Observação exata → Interpretação correta → Explicação racional → Formulação da hipótese → Verificação da hipótese → Conclusão**. Esse método se baseia na correta produção de hipóteses e em rigoroso processo de validação para a resolução dos problemas identificados e inclui as estratégias, técnicas e procedimentos estruturados da pesquisa epidemiológica.

1. HIPÓTESES

Hipóteses são conjecturas que os estudos tentam explicar. São respostas possíveis dadas aos problemas postos pela ciência ou pelo senso comum. A hipótese, de alguma maneira, orienta e determina a natureza dos dados a serem coletados e, portanto, a metodologia da pesquisa. Dados são produzidos para satisfazer um objetivo, validar ou afastar a hipótese em questão.

A pesquisa epidemiológica sempre tenta responder a seguinte hipótese: *uma dada variável*

de exposição constitui ou não um fator de risco para uma certa patologia?

2. VARIÁVEIS

Para que a hipótese possa ser testada e que os fenômenos possam ser analisados e compreendidos, as diferenças entre seus elementos – as variáveis – devem ser explicadas. Isso é realizado através de operações de classificação, contagem ou mensuração da propriedade variável considerada.

O que são as variáveis?

São atributos dos eventos clínicos ou dos pacientes. Na verdade, são “coisas” que variam e podem ser medidas. Exemplos: gravidade da doença, peso do paciente, sexo, comorbidades...

Nos estudos, existem dois principais tipos de variáveis:

Independente (ou de exposição) → é a causa, ou seja, o risco para determinado agravo. São representadas no eixo x.

Dependente (ou de desfecho) → é o agravo pesquisado, ou seja, o desfecho. São representadas no eixo y.

⇒ ***Sempre se define a variável independente como antecedente e a variável dependente como consequente.***

Vamos entender melhor com o seguinte exemplo: um estudo para a avaliação do efeito do consumo de álcool na ocorrência de câncer de pulmão. Neste estudo, utilizou-se como variável de exposição (cujo efeito deseja-se investigar) o consumo de álcool e como variável de desfecho (variável sobre a qual o efeito é observado) a ocorrência da doença. Existem ainda variáveis que interferem na relação entre exposição e desfecho, denominadas de variáveis de confundimento (mas espera aí, que isso será visto com detalhes no tópico 4).

Quanto à sua natureza, as variáveis podem ser qualitativas ou quantitativas (contínuas ou discretas).

Quantitativas → são as que se diferenciam apenas pelo grau (quantidade de algo), ou seja, são medidas por valores numéricos. Exemplo: peso, altura, idade...

Podem ser subdivididas em:

- contínuas, onde se admitem valores fracionários entre os valores consecutivos, por exemplo: peso, temperatura corporal, pressão arterial, etc.
- descontínuas ou discretas, onde não se admitem valores fracionários entre os valores consecutivos, por exemplo: número de batimentos cardíacos.

Qualitativas ou Categóricas → representam as características das amostras: sexo, cor, profissão, bairro, etc.

Se dividem em dois tipos:

- ordinais: quando existe uma ordem entre as categorias. Ex.: estadiamento de tumor, escolaridade...
- nominais: quando não existe uma ordem entre as categorias. Ex.: sexo, tipo sanguíneo, etnia...

III. DESENHOS EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

A escolha do desenho de estudo é um dos pontos metodológicos mais importantes no planejamento da pesquisa e irá depender da natureza e da frequência da doença a ser investigada, do tipo de exposição e de sua prevalência, do conhecimento existente sobre a relação exposição-doença e dos recursos disponíveis.

Os Estudos Epidemiológicos podem ser classificados, de forma geral, de acordo com os seguintes aspectos:

- **Os objetivos do estudo: Descritivo x Analítico**

Estudos Descritivos: Investigam a frequência e distribuição de um agravo à saúde na população segundo as características da própria população (por exemplo: idade, sexo, etc.), do lugar (por exemplo, distribuição segundo regiões) e do tempo (por exemplo, variações segundo intervalos temporais). Exemplos: relatos de casos e série de casos.

Estudos Analíticos: Investigam a associação entre fatores de risco de um agravo à saúde – variáveis independentes – e o agravo à saúde – variável dependente. Exemplos: caso-controle, coorte, ensaios clínicos e transversais.

- **Os tipos de dados que serão analisados: Agregado x Individuado**

Individuado: cada variável é observada e registrada para cada indivíduo. A informação está presente a nível individual, **sendo possível distinguir os indivíduos sadios e os doentes entre os expostos a um determinado fator de risco e entre os não expostos.**

Agregado: as variáveis são observadas e registradas para um grupo de indivíduos. Os dados estão dispostos de forma agregada. Estudos deste tipo irão estudar populações e estarão sempre relacionados a uma base geográfica. Aqui **não é possível distinguir os indivíduos sadios e os doentes entre os expostos a um determinado fator de risco e entre os não expostos.**

- **A posição do pesquisador: Observacional x Intervenção (experimentação)**

Estudo observacional: tipo de estudo no qual **NÃO** existe nenhuma manipulação do fator em estudo, o que existe apenas é a livre observação entre as variáveis. O pesquisador não interfere nos participantes do estudo, apenas os observa.

Estudo de intervenção: neste estudo, **EXISTE** a manipulação, o pesquisador exerce algum tipo de ação sobre os participantes do estudo, como, por exemplo, através da introdução de um medicamento, de uma nova vacina, etc.

- **A dimensão temporal: Transversal (instantâneo, seccional) x Longitudinal (serial)**

Transversal: os dados se referem a um momento específico no tempo, a uma situação pontual, é um “**retrato da situação** de um agravo em um determinado momento na população”.

Longitudinal: quando o pesquisador acompanha os participantes do estudo em mais de um momento no tempo. Existe **acompanhamento** da população ao longo do tempo. Os estudos longitudinais podem ser de dois tipos:

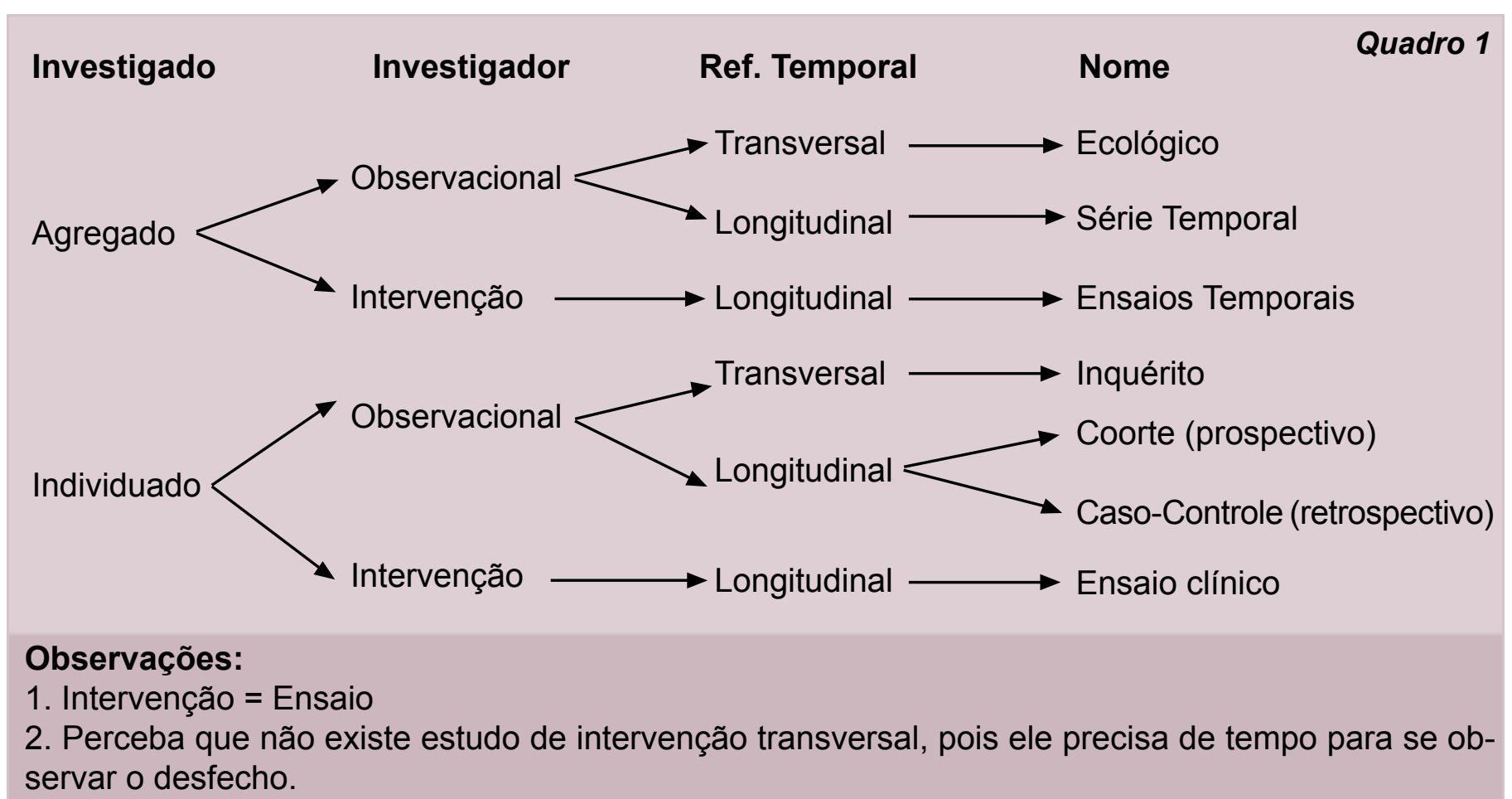
- **Prospectivos** (ou concorrentes): quando o acompanhamento parte da situação de risco para a análise do desfecho (agravo), ou seja, parte da exposição dos indivíduos ao fator de risco, antes de apresentarem o desfecho

ou doença, e os acompanha até a ocorrência do desfecho.

- **Retrospectivos** (ou históricos ou não concorrentes): quando a doença já ocorreu e o acompanhamento irá analisar o histórico do indivíduo para a avaliação dos fatores de risco.

O **Quadro 1** sintetiza algumas dessas informações. Observe que, tanto os estudos agregados como os estudos individuados podem ser observacionais ou de intervenção. Os desenhos observacionais podem ser transversais ou longitudinais. Os estudos de intervenção devem sempre ser classificados como longitudinais, na medida em que, por definição, envolvem um seguimento (*follow up*) dos participantes.

Após termos avaliado as características básicas dos estudos epidemiológicos, iremos descrever mais detalhadamente os tipos de desenhos mais frequentes, destacando seus objetivos, estruturas, vantagens e desvantagens. Os desenhos serão divididos em 2 blocos: o dos estudos observacionais e o dos experimentais.



1. ESTUDOS OBSERVACIONAIS

- Não existe nenhuma manipulação do fator de estudo.
- Podem ser subdivididos em descritivos e analíticos.

Deve-se observar que estudos descritivos e analíticos não são mutuamente exclusivos. Por isso, serão denominados predominantemente descritivos ou predominantemente analíticos.

Observacionais, Predominantemente Descritivos: descrevem a ocorrência de um evento (ex.: doença), segundo diversas exposições (fatores de risco), características dos indivíduos (sexo, idade, raça, nível socioeconômico), local (hospital, cidade, país, etc.) e tempo (ex.: detecção de aumento importante na frequência de um evento em um determinado momento, no diagnóstico de epidemias). Os estudos descritivos são especialmente úteis quando se conhece pouco sobre a frequência, a história natural ou os determinantes de uma doença.

Observacionais, Predominantemente Analíticos: avaliam (e não apenas descrevem) se a ocorrência de um determinado evento (ex.: doença) é diferente entre expostos e não expostos a um determinado fator de risco. Estes são estudos realizados com o objetivo de testar hipóteses de causalidade.

1.1. COORTE

O que é e como é feito?

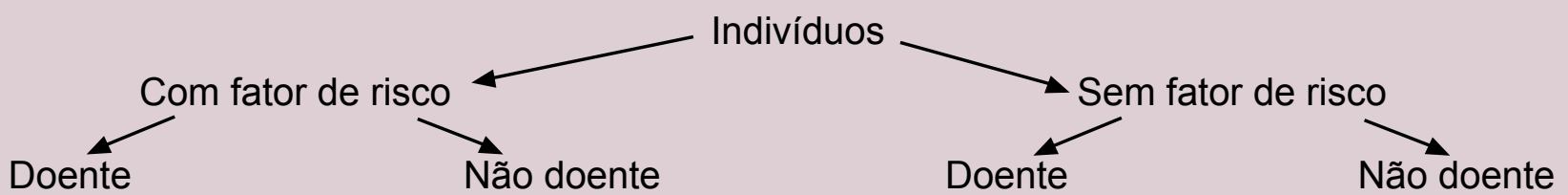
Trata-se de um grupo de indivíduos, definido a partir de suas características pessoais (idade, sexo, etc.), nos quais se observa, mediante exames repetidos, a aparição de uma enfermidade (ou outro desfecho) determinada.

O estudo de coorte inicialmente agrupa um **conjunto de indivíduos (coorte)** que não apresenta **resultado esperado** ou o **desfecho** (geralmente uma doença), mas que pode vir a desenvolvê-lo (**população sob risco**). No início do estudo, todos os indivíduos são

classificados quanto aos **fatores** (possíveis fatores de risco) que podem estar relacionados com o desfecho esperado. Os indivíduos são, então, acompanhados por um **período de tempo**, analisando-se, posteriormente, aqueles que apresentaram o **resultado esperado**, geralmente uma doença. Assim é possível estudar o modo como a presença de determinada característica influencia o apa-

recimento de determinada doença **comparando os riscos** de desenvolver a doença daqueles que têm tal característica com o risco daqueles que não a têm (**Quadro 2** abaixo). É importante observar, no entanto, que embora a investigação em um estudo de coorte comece pela exposição e prossiga na direção da doença, o critério para seleção pode não ser uma exposição específica.

Quadro 2 - Observa o surgimento da doença a partir dos riscos (risco → doença) -



Características e aplicações

Os estudos de coorte têm uma vasta utilização na investigação biomédica, servindo para responder a vários tipos de questões, dependendo das características dos indivíduos e dos resultados esperados. Assim, através dos estudos de coorte pode-se estudar a **incidência**, os **fatores de risco**, **variáveis independentes** e o **prognóstico** de doenças, assim como, **avaliar intervenções terapêuticas** ou **preventivas**.

São especialmente úteis para estudar **doenças potencialmente fatais**. Quando estas doenças são estudadas retrospectivamente, é necessário recorrer a dados indiretos (processos clínicos, testemunhos de familiares, etc.), o que torna muito difícil e, por vezes, impossível, a medição de certos fatores (ex.: um familiar conseguirá, facilmente, dizer se o indivíduo falecido fumava ou não, mas a sua capacidade de quantificar o número de cigarros que este fumava por dia será muito mais limitada).

Estes estudos seguem a mesma lógica que os ensaios clínicos (“se um indivíduo é exposto a um determinado fator desenvolve ou não a doença”), e permitem garantir que o fator em causa **precede no tempo** o aparecimento do resultado esperado (desfecho, “*outcome*”), fortalecendo assim a inferência de que o fator pode ser uma causa do resultado esperado.

Nem todo estudo de coorte é prospectivo. Existem dois outros tipos de estudos de coorte: os estudos de coorte retrospectivos ou históricos ou não concorrentes (em que exposição e tempo de seguimento aconteceram no passado) e os estudos de coorte duplo ou com controles externos (em que os indivíduos expostos e os não expostos pertencem a populações diferentes).

Os Estudos de Coorte podem ser:

- **Comparados** – 5209 moradores de *Framingham* foram arrolados, classificados em diabéticos e não diabéticos e então acompanhados para se comparar a taxa de mortalidade entre os dois grupos.
- **Não comparados** – (estudo de incidência) 268 casos de doença de Chagas, identificados em

Bambuí, MG, ao longo de 40 anos, foram seguidos para a análise de sobrevivência.

Exemplo: associação entre fumo e DCV

Um estudo de coorte voltado para estudar especificamente a relação entre o fumo e DCV poderia começar pela seleção de 3000 indivíduos de acordo com o hábito de fumar cigarros num momento em que não tivessem o diagnóstico de DCV. Vamos dizer que foram selecionados 1500 fumantes e 1500 não fumantes. Em seguida, estes indivíduos seriam seguidos para detectar casos de DCV.

Principais problemas

Uma importante desvantagem dos estudos de coorte é que, se o resultado esperado, geralmente uma doença, for pouco frequente, um **grande número de indivíduos** tem que ser seguido durante um **longo período de tempo** para poder tirar conclusões. Assim, tornam-se um método **muito caro e pouco eficaz**, especialmente, para estudar **doenças raras**.

Uma interferência que pode tornar mais cara e mais difícil a formação de um coorte é o fato de ser necessário ter a certeza que este é constituído, no início, por **indivíduos que não possuem o resultado esperado**, exigindo, assim, a disponibilidade e utilização de testes suficientemente sensíveis e específicos para poder excluir, com certeza, a doença em causa em todos os indivíduos.

Outro aspecto desfavorável é a necessidade de se prolongar o seguimento dos doentes por um **período de tempo suficientemente longo** para permitir que o risco inerente à exposição se manifeste. Por exemplo, se pretendêssemos estudar a relação entre a irradiação do pescoço e o câncer da tireoide, um tempo de seguimento de um ano seria insuficiente.

Do ponto de vista puramente científico, a maior desvantagem dos **estudos observacionais**, principalmente os de coorte, é o fato de estarem sujeitos a um número bem maior de **vieses ou erros sistemáticos** que os estudos experimen-

tais, uma vez que não se controla diretamente a exposição ao fator em estudo. Um importante exemplo destes tipos de erros são os **erros (vieses) de confusão, como exemplificado abaixo:**

O hábito de fumar pode ser um fator de confusão quando se pretende estudar a associação entre a prática de exercício físico e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Se os fumantes praticam menos exercício físico que os não fumantes e têm, ao mesmo tempo, maior incidência de IAM, então uma aparente associação entre uma menor prática de exercício físico e uma maior incidência de IAM poderá, na realidade, dever-se ao fator de confusão, o hábito de fumar.

Outro grande obstáculo à apresentação de conclusões válidas num estudo de coorte origina-se das chamadas **perdas de seguimento (follow-up)**. Idealmente, todos os indivíduos devem ser observados ao longo de todo o período de seguimento ou até atingirem o resultado esperado, uma vez que, se as causas e a magnitude do abandono (**drop out**) estiverem de algum modo, ligadas ao aparecimento da própria doença, as conclusões do estudo poderão ser enviesadas.

O **Quadro** a seguir resume as principais vantagens e desvantagens dos estudos de coorte:

Vantagens

- O estudo pode ser planejado com exatidão.
- O risco de chegar a conclusões falsas é menor.
- Os expostos e os não expostos são conhecidos previamente, antes de se saber os resultados.
- A medição do risco não é influenciada pela presença da enfermidade.
- O melhor, se não mesmo o único, método de estudar a incidência e história natural das doenças.
- A melhor alternativa aos estudos experimentais que são muitas vezes inviáveis em investigação biomédica.
- Especialmente úteis para estudar doenças potencialmente fatais.

Desvantagens

- Dificuldade de ser reproduzido.
- Custo elevado.
- Dificuldade de manter a uniformidade do trabalho.
- Duração (vários anos).
- A composição dos grupos varia (abandonos e entradas complementares).

1.2. CASO-CONTROLE

O que é e como é feito?

O estudo caso-controle estuda a associação entre fatores de risco e agravos à saúde, partindo do efeito – o agravo (variável dependen-

te) para elucidar as causas – fatores de risco (variáveis independentes). Nesse sentido, selecionam-se portadores de uma determinada doença (casos) e não portadores (controles) e a exposição ou não aos prováveis fatores de risco, nestes dois grupos, é avaliada. Posteriormente, são construídas as medidas de associação.

A **seleção dos casos** pode ter uma base **hospitalar** (casos seguidos num determinado hospital), **populacional** (casos escolhidos dentre todos os casos de uma determinada população), entre outras.

A **seleção dos controles** deve, na medida do possível, ser feita com o objetivo de obter uma amostra comparável com os casos, isto é, que pertençam à mesma população de base, para a qual será, depois, feita a generalização das conclusões. Para se obter uma amostra de controles comparável com a de casos, os métodos mais usados são: *amostragem de casos e controles de um mesmo modo (ex.: casos e não casos que aparecem em um mesmo serviço de urgência); emparelhamento de casos e controles para certas variáveis constitucionais, como idade, sexo e grupo étnico; uso de mais que um grupo de controles; e uso de casos e controles selecionados numa base populacional.*

Após a seleção dos participantes, tenta-se, **retrospectivamente**, determinar a **frequência de exposição aos fatores (variáveis independentes)** que se pretende estudar, em ambos os grupos. Finalmente, **comparam-se as frequências de exposição dos doentes com as dos não doentes** podendo-se, assim, estimar a relação existente entre a exposição e o desenvolvimento da doença em estudo.

Exemplo: associação entre fumo e câncer de pulmão

Um estudo de caso-controle para estudar a relação entre fumo e câncer de pulmão poderia começar pela seleção de 80 casos de câncer de pulmão e 100 controles (sem câncer de pulmão). Em seguida, os casos e controles seriam questionados para determinar quais deles eram fumantes, qual o tempo de exposição e a média de cigarros/dia. Então, seriam estabelecidas quatro categorias: a) fumantes com câncer; b) não fumantes com câncer; c) fumantes sem câncer; e d) não fumantes sem câncer. Para, através de cálculos estatísticos, podermos estabelecer uma associação entre a doença e a exposição passada ao fator de risco.

Características e aplicações

São úteis na investigação de doenças raras (que possuem baixas taxas de prevalência e incidência), as quais dificilmente poderiam ser objeto de amostras populacionais (no caso de utilização de estudos transversais e de coorte), devido ao seu tamanho.

Um tipo especial de estudo de casos e controles é o chamado “*nested case-control studies*” em que casos e controles são escolhidos a partir de uma coorte previamente formada permitindo, assim, assegurar uma maior comparabilidade dos grupos.

Os estudos de caso-controle são sempre, obviamente, estudos comparados. Exemplos:

“Todos os 107 casos de câncer de pulmão e uma amostra de 214 não casos foram selecionados do acompanhamento de uma coorte de 3916 trabalhadores de uma indústria metalúrgica sueca. O grau de exposição ao arsênico foi comparado nos 2 grupos.”

“1686 mulheres, em pós-menopausa, em 24 hospitais de 7 áreas metropolitanas nos Estados Unidos e Canadá de 1980 a 1986 foram comparadas com 2097 mulheres internadas nos mesmos hospitais, no mesmo período, apresentando outros cânceres ou outras condições clínicas. O fator em estudo era o uso prévio de estrógenos.”

Principais problemas

As mais importantes limitações destes tipos de estudo, relacionam-se à existência de **vieses de seleção**, que surgem tanto na seleção dos casos como na dos controles, e **vieses na medição das variáveis** em estudo. O valor científico de um estudo de caso-controle dependerá, portanto, da capacidade do investigador em controlar estes vieses. Nisso dependerá a validade das conclusões do estudo.

Os **vieses de seleção** surgem porque, para que as conclusões de um estudo sejam válidas, é necessário que os casos e os controles sejam selecionados de modo a serem grupos comparáveis e isto implica que ambos sejam membros de uma **mesma população de base**.

Com relação à **seleção dos casos**, a **amostra** a estudar deve ser **representativa de todos os casos da doença**, o que pode tornar-se difícil, uma vez que os casos disponíveis para estudo não incluem os casos não diagnosticados, erradamente diagnosticados, os que morreram que tiveram remissão ou que estão a ser seguidos noutros locais, como frequentemente acontece em um estudo de base hospitalar.

Para minimizar os vieses de seleção dos casos, é preferível optar por estudos de base populacional. Muitas vezes, porém, tem que se optar por aquilo que está disponível e, por isso, os estudos de base hospitalar acabam por ser o método escolhido. Quanto à **seleção dos controles**, esta deve, para evitar os vieses de seleção,

produzir uma amostra de controles o mais comparável possível com a amostra dos casos, fazendo uso dos métodos já enumerados. Esta última tarefa é a mais difícil e é reveladora da qualidade do estudo. A adequada seleção de controles é importante para demonstrar o efeito independente que um fator de risco tem sobre o desfecho, ao assumir o pressuposto de que casos e controles são comparáveis e não diferem em relação a outros fatores importantes e que possam, eventualmente, serem **fatores de confusão** da relação que se pretende estabelecer.

Os **vieses na medição das variáveis** são muito típicos dos estudos de casos e controles, nomeadamente, devido ao seu caráter retrospectivo. Três tipos principais de vieses na medição das variáveis surgem neste tipo de estudo: (1) a presença da doença afeta diretamente a exposição ao fator em estudo; (2) a presença da doença afeta a memória em relação à exposição (vieses de memória); ou (3) a presença da doença afeta a medição e/ou registro da informação sobre a exposição (surge quando o investigador procede de diferente modo na pesquisa da exposição nos casos e nos controles, podendo ser evitado através de ocultamento do estado de doente ou não doente).

O **Quadro** a seguir resume as principais vantagens e desvantagens dos estudos de caso-controle:

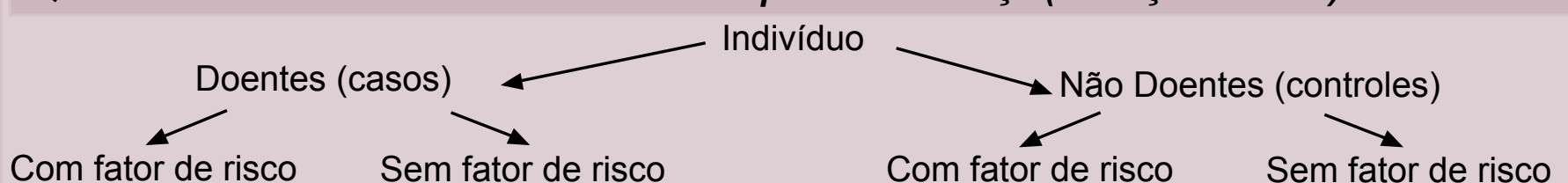
Vantagens

- Fácil de executar.
- Curta duração.
- Baixo custo.
- Fácil de repetir.
- Permite o acompanhamento de doenças raras.
- Permite a análise de vários fatores.

Desvantagens

- Dificuldade para formar um grupo controle aceitável.
- No caso de enfermidades raras, não podemos escolher os indivíduos aleatoriamente, escolhemos os que existem.
- A documentação fonte da pesquisa (prontuários, exames) com frequência está incompleta (informação disponível limitada), não apresentando os detalhes quanto à presença das variáveis independentes.
- Não é conveniente quando o diagnóstico não é preciso.
- Estudo de uma única doença (uma vez que o critério de escolha das amostras é precisamente a presença ou não da doença a estudar), apesar de se poder estudar a sua relação com várias exposições.

Quadro 3 - Observa os fatores de risco a partir da doença (Doença → Risco) -



1.3. TRANSVERSAIS (DE PREVALÊNCIA, SECCIONAL OU INQUÉRITO)

Características e aplicações

Nos Estudos Transversais, **CADA INDIVÍDUO (INDIVIDUADO)** é avaliado para o fator de exposição e a doença em determinado momento. Muitas vezes, o estudo transversal é realizado apenas com objetivo descritivo sem nenhuma hipótese para ser avaliada. Alguns têm usado o termo “levantamento” para denominar estudos transversais realizados com essa finalidade.

Pode ser usado para avaliar hipóteses de associações entre exposição ou característica (variável independente) e evento (variável dependente). No entanto, limitações existem quando se tenta concluir qual a natureza da relação entre exposição e evento nestas situações. Essa limitação relaciona-se, principalmente, com o fato de que a exposição e a doença são avaliadas ao mesmo tempo (transversalmente). Uma questão importante que pode ficar sem resposta é sobre o que apareceu primeiro: o fator de exposição ou a doença? Outro ponto que deve ser observado nestes estudos transversais é a dificuldade em se separar os casos novos da doença dos casos já presentes por algum tempo (casos prevalentes).

Refletem, não apenas determinantes de doença, mas também determinantes de sobrevida.

Apesar das limitações, os estudos transversais, pelo fato de incluírem indivíduos com e sem o evento e de poderem avaliar associações entre o evento e exposições ou características, podem ser considerados um passo adiante na identificação dos determinantes de doenças, quando comparados com relatos ou séries de casos.

Em verdade, existem situações em que os estudos transversais podem ser considerados estudos verdadeiramente analíticos. Isso ocorre quando o fator de exposição não sofre influência do tempo. Diversos exemplos serão encontrados entre aqueles fatores presentes desde o nascimento, como tipo sanguíneo, sexo (masculino, feminino) e sistema HLA. Como os estudos transversais descrevem o que ocorre com um determinado grupo e em um determinado momento, eles são importantes guias para tomadas de decisões no setor de planejamento de saúde.

Para o profissional que lida diretamente com pacientes, os estudos transversais oferecem informações da maior utilidade ao chamar atenção para características ligadas à frequência de uma determinada doença na comunidade ou em determinado serviço assistencial. Estes estudos, portanto, podem influenciar o raciocínio clínico e a tomada de decisões na prática médica. Quando da escolha do desenho

de pesquisa, deve ser considerado que os estudos transversais, habitualmente, exigem menos recursos financeiros e podem ser realizados mais rapidamente do que os estudos de caso-controle ou coorte.

Os estudos transversais também podem ser:

- Comparados – 4835 indivíduos de 20 a 74 anos foram selecionados aleatoriamente da população adulta do Rio Grande do Sul para, em sua própria residência, responderem a um questionário sobre hábitos alimentares e terem sua pressão arterial medida. Os 4565 indivíduos efetivamente estudados foram então classificados como consumidores excessivos de sal ou não e em hipertensos e não hipertensos.
- Não comparados – (Estudo de prevalência) 3101 moradores da fronteira sudeste do Rio Grande do Sul foram submetidos à investigação para determinar a prevalência de soropositividade para hidatidose.

Principais problemas

Estes estudos são **pouco práticos no estudo de doenças raras**, uma vez que estas obrigam à seleção de amostras muito numerosas.

O fato de nos estudos transversais só se poder medir a prevalência, e não a incidência, torna **limitada a informação produzida** por estes tipos de estudos no que respeita à história natural das doenças e ao seu prognóstico.

Os estudos transversais são **susceptíveis aos chamados vieses de prevalência/incidência** que acontecem quando o efeito de determinados fatores relacionados com a duração da doença é confundido com um efeito na ocorrência da doença. Por exemplo, *num estudo realizado na década de 70 encontrou-se uma grande frequência de antígeno linfocitário humano A2 (HLA-A2) entre crianças que sofriram de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e os investigadores concluíram que as crianças com este tipo de HLA tinham um risco acrescido de desenvolver esta doença. Estudos subsequentes vieram, no entanto, demonstrar que o HLA-A2 não era um fator de risco para o desenvolvimento da LLA, mas sim um fator que estava associado a um melhor prognóstico em crianças com esta doença. Assim, a maior sobrevida dos doentes com HLA-A2 fazia com que na amostra de doentes do estudo transversal houvesse uma maior probabilidade de encontrar doentes com este tipo de HLA em comparação com os outros tipos. Observou-se, assim, que uma aparente maior incidência era, na realidade, o efeito de uma maior prevalência devido a um melhor prognóstico.*

O **Quadro** a seguir resume as principais vantagens e desvantagens dos estudos transversais:

Vantagens

- Fáceis, rápidos e baratos.
- Boa fonte de hipóteses.

Desvantagens

- Impossível determinar o que ocorre primeiro (causa – efeito).
- Desconhecimento da ação dos fatores no passado.
- Impossibilidade de testar hipóteses.

1.4. ECOLÓGICOS**Características e aplicações**

Nos Estudos Ecológicos, as medidas usadas representam características de grupos populacionais. A unidade de análise é a população, e não o indivíduo.

Exemplo: um estudo envolvendo diversas cidades brasileiras em que se procurasse correlacionar dados sobre mortalidade infantil de cada município com a renda *per capita* e índice de analfabetismo do local, no sentido de encontrar evidências de que o nível socioeconômico é um dos determinantes de mortalidade infantil.

Estes estudos ajudam a identificar fatores que merecem uma investigação mais detalhada através de estudo com maior capacidade analítica. Por exemplo, *a demonstração de uma relação entre venda de cigarros per capita e mortalidade de Doença Cardiovascular (DCV) em estudos ecológicos motivou o planejamento de estudos caso-controle e coorte que vierem a demonstrar de forma bem mais convincente que o hábito de fumar é um dos fatores determinantes de DCV, particularmente doença coronariana e acidente vascular cerebral.*

Principais problemas

A limitação principal do estudo ecológico é que a relação entre o fator de exposição e o evento pode não estar ocorrendo no indivíduo. Dessa forma uma associação entre uma exposição e evento da população não permite afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença (falácia ecológica).

A **falácia ecológica** (ou viés ecológico) resulta de se fazer inferências causais em relação a indivíduos tendo como base de observações grupos. Ocorre devido à distribuição heterogênea da exposição ao fator em estudo e outros cofatores dentro dos próprios grupos.

Por exemplo, um famoso estudo ecológico realizado por Emil Durkheim, no século XIX, descrevia uma associação ecológica positiva entre a proporção de indivíduos de religião protestante e as taxas de suicídio, tendo como base o estudo de várias províncias da Prússia. Durkheim concluiu desse modo, que os protestantes têm maior

probabilidade de se suicidarem do que os católicos. Apesar de a conclusão poder ser verdadeira, a inferência causal não é, do ponto de vista lógico, correta, uma vez que poderiam ter sido os católicos em províncias predominantemente protestantes a cometer os suicídios, e a metodologia ecológica não permite discernir qual das duas hipóteses está certa.

O **Quadro** a seguir resume as principais vantagens e desvantagens dos estudos ecológicos:

Vantagens

- Facilidade de execução.
- Baixo custo relativo.
- Simplicidade analítica.
- Capacidade de gerar hipóteses.

Desvantagens

- Baixo poder analítico.
- Pouco desenvolvimento das técnicas de análise dos dados.
- Vulnerável à chamada “falácia ecológica”.
- Gera suspeita, mas não confirma.

1.5. RELATO E SÉRIE DE CASOS**Características e aplicações**

Enquanto estudos ecológicos consideram a população geral, os Estudos de Relato de Casos e Série de Casos baseiam-se num único paciente (relato de um único caso) ou em um grupo de doentes. Tem autores que consideram um estudo com 10 ou mais pacientes e sem grupo controle como série de casos.

Podem contribuir para o conhecimento científico ao chamar atenção para fatores que merecem ser enfocados em estudos de maior poder discriminatório. Foi motivado por relato de casos, que se iniciaram estudos analíticos para demonstrar a relação entre uso de anticoncepcionais orais e tromboembolismo venoso. Também motivados por relato de casos e de série de casos, estudos analíticos foram conduzidos e vieram demonstrar uma associação entre HIV e AIDS.

Principais problemas

Ausência de grupo de comparação e amostra muito reduzida para se fazer inferências sobre a verdadeira relação entre um fator e a doença.

2. ESTUDOS EXPERIMENTAIS OU DE INTERVENÇÃO

Nos estudos experimentais (comparados com os estudos observacionais), as diversas etapas da pesquisa ficam sob um controle maior do investigador.

Nos estudos denominados experimentais em seres humanos, o grau de controle fica aquém do que é conseguido em pesquisas experimentais em animais ou aquelas de tecidos, células ou moléculas.

Particularmente, na pesquisa em seres humanos, a randomização tem sido usada para garantir que os indivíduos tenham chances iguais de serem alocados nos diversos grupos, ou para serem expostos a um determinado fator. Obviamente, por questões éticas, estes fatores não devem causar malefícios para os participantes.

Os estudos experimentais em humanos podem ser subdivididos em experimentos laboratoriais, ensaios clínicos randomizados e intervenção comunitária:

Experimentos Laboratoriais em Humanos: trata-se, por exemplo, de uma situação na qual voluntários foram expostos a graus diferentes de estresse para se estudar o efeito sobre a pressão arterial ou excreção renal de sódio. Em estudos deste tipo, os indivíduos são geralmente expostos a uma intervenção por um período curto, minutos, horas ou poucos dias e se limitam ao enfoque terapêutico/preventivo.

Ensaio Clínico Randomizado: esse tipo de estudo é usado mais comumente para testar o efeito de um medicamento (ex.: *comparar o efeito de um bloqueador de enzima de conversão com o efeito de um bloqueador de canais de cálcio na redução da taxa de progressão da doença renal em pacientes diabéticos portadores de hipertensão arterial*) ou de um programa de prevenção (ex.: *selecionar randomicamente hipertensos para serem incluídos num programa para aumentar a aderência ao tratamento anti-hipertensivo e comparar a redução das complicações de hipertensão arterial entre esse grupo e outro, atendido conforme a rotina do serviço*).

Intervenção Comunitária: difere dos anteriores no sentido de que a intervenção é feita na comunidade (ex.: *comparar a taxa de cáries dentárias em cidades selecionadas randomicamente para terem flúor adicionado à água com cidades em que o flúor não foi adicionado à água*), e não no indivíduo.

2.1 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS EM HUMANOS (ENSAIOS CLÍNICOS)

A partir das observações obtidas nas populações durante as etapas precedentes (descritivas e analíticas por observação), a Epidemiologia experimental introduz um novo elemento (tratamento, vacinação, etc.) no curso do processo e estuda os resultados desta intervenção.

Experimento em condições não controladas.

A introdução na prática de qualquer intervenção em saúde pública pode considerar-se um teste experimental dos nossos conhecimentos sobre a enfermidade. A vacinação da população que origina uma diminuição considerável da incidência de uma enfermidade constitui de certa forma, uma experiência que verifica a eficácia da vacina, a organização da vacinação, etc. Este tipo de experimento não seleciona os indivíduos e tomam parte da experiência todos aqueles que desejam.

Experimento em condições naturais (Ensaio Acidental)

Um fator ou agente aparece na população de forma natural ou circunstancial e no decorrer do tempo se observam as características da doença, assim como a sua propagação aos indivíduos dentro de suas condições normais de vida. A explosão da bomba atômica de Hiroshima possibilitou um estudo sobre as doenças causadas pela irradiação e suas variações segundo o grau de exposição.

Experimento em condições controladas (Ensaio Clínico Randomizado)

O que é?

O ensaio clínico epidemiológico determina, de forma objetiva, a eficácia de uma intervenção sobre a saúde de uma população. O experimentador elege quem será submetido à intervenção e quem servirá de controle. Uma nova terapia é comparada com a melhor terapia disponível até então ou com a ausência de terapia.

No ensaio clínico simples-cego, somente os participantes desconhecem a qual grupo pertencem. No ensaio clínico duplo-cego, nem os participantes nem os pesquisadores sabem quem pertence a qual grupo. No ensaio clínico triplo-cego, além dos participantes e dos pesquisadores clínicos, outros profissionais que procederão à análise de exames de diagnóstico e acompanhamento também desconhecem quem pertence a qual grupo.

O princípio geral dos estudos experimentais é aplicável tanto nos estudos clínicos (ensaio terapêutico) como nos ensaios de programas de saúde comunitária dirigidos à população geral.

Exemplo: 75 pacientes, com alto risco de sangramento digestivo, foram alocados, aleatoriamente, em dois grupos – um recebendo cimetidina e outro antiácido (fator em estudo), e então acompanhados para verificar a ocorrência de sangramento (desfecho).

Como é feito?

Em termos práticos, no desenvolvimento de um ensaio clínico, o investigador começa por **definir a população** que se pretende estudar, que será constituída por casos de uma determinada doença, e escolhe uma amostra aleatória dessa população. Na escolha da amostra é importante a definição de **critérios de inclusão e/ou exclusão** que tornem a amostra mais homogênea, aumentando, assim, a validade interna do estudo, às custas, no entanto, de uma diminuição da capacidade de generalização.

Aos indivíduos dessa amostra é, então, de um modo **aleatório**, aplicada a **intervenção** que se pretende estudar ou uma **intervenção alterna-**

tiva, com a qual a primeira será comparada (pode não ser de modo aleatório e, nesse caso, são ensaios clínicos não randomizados). São, assim, aleatoriamente definidos dois grupos: um que recebe a intervenção (o tratamento de que se pretende avaliar a eficácia) – **grupo experimental**; e outro que recebe uma intervenção alternativa (um placebo, o tratamento convencional ou outro tratamento alternativo) – **grupo controle**. A atribuição aleatória da intervenção permite, em princípio, garantir a comparabilidade dos dois grupos assim definidos, exceto, no que toca à intervenção a ser avaliada. É importante, para evitar erros sistemáticos, que ao

doente seja, na medida do possível, **ocultado** o grupo, experimental ou de controle, a que pertence, uma vez que este conhecimento poderá influenciar o seu comportamento em relação à intervenção que lhe foi atribuída.

Estes estudos partilham todas **as vantagens dos estudos de coorte**, cuja estrutura é bastante semelhante, uma vez que, como estes, são estudos **prospectivos, longitudinais, analíticos**, têm como unidade de análise o **indivíduo** e como base de classificação dos participantes a existência de uma determinada **exposição**, neste caso, a intervenção em estudo (ver **Quadro 4**).

Quadro 4



Reparem que o estudo é semelhante ao Coorte, só que aqui eu estou intervindo

Segue-se um período durante o qual as intervenções são aplicadas, os **indivíduos são seguidos** e a sua evolução clínica é avaliada.

São, depois, **verificados os resultados esperados** no grupo experimental e no de controle (ex.: diferenças de mortalidade por doença cardiovascular em doentes tratados com um novo anti-hipertensor comparado com um anti-hipertensor de eficácia conhecida, neste caso, o resultado esperado definido foi a morte por doença cardiovascular). É importante, para evitar erros sistemáticos, que ao **investigador que avalia os resultados** esperados seja **ocultado (mascarado)** o grupo, experimental ou de controle, a que o doente pertence. Quando é ocultado o grupo a que o indivíduo pertence ao próprio doente e ao investigador que avalia o resultado final, o ensaio diz-se ter sido **duplo-cego (duplo ocultamento, mascaramento)**.

de associação e impacto que permitem definir o **efeito da intervenção** em estudo na doença em causa. Devido ao processo utilizado, qualquer diferença existente entre os grupos é atribuída à intervenção que está a ser avaliada. Num ensaio clínico, temos que considerar, no entanto, a possibilidade de existirem outros efeitos para além do **efeito específico** em razão da intervenção em estudo. Estes outros efeitos chamam-se **efeitos não específicos**. Os efeitos não específicos podem ser de dois tipos: o **efeito de Hawthorne**, relacionado às alterações de comportamento dos participantes devido unicamente ao fato de estarem sendo seguidos; e o **efeito placebo**, devido, unicamente, à aplicação de uma intervenção semelhante, mas que não tem um mecanismo de ação específico conhecido (ex.: *ao dar comprimidos contendo o fármaco a ser avaliado ao grupo experimental, e comprimidos contendo glicose ao grupo de controle*).

ATENÇÃO

O mascaramento evita alguns tipos de erros que podem afetar as respostas aos tratamentos, entre eles o erro de aferição. O mascaramento pode ser classificado da seguinte forma:

- **Simples-cego:** somente os participantes desconhecem a qual grupo pertencem.
- **Duplo-cego:** nem os participantes nem os médicos assistentes sabem quem pertence a qual grupo.
- **Triplo-cego:** além dos participantes e médicos assistentes, outros profissionais que analisarão os dados também desconhecem quem pertence aos grupos.
- **Aberto:** é aquele em que todos os envolvidos, os participantes e os médicos assistentes, têm conhecimento da alocação dos grupos.

Hoje em dia, considera-se o ensaio clínico randomizado, duplo-cego, como o **método padrão de avaliação das intervenções terapêuticas**. É este o método que confere a melhor evidência de eficácia de um determinado tratamento, sendo obrigatório ter este tipo de estudo como base para justificar a utilização de qualquer tratamento.

Principais problemas

Existem algumas desvantagens ligadas a aspectos operacionais do próprio estudo e que poderão ser responsáveis pela existência de erros sistemáticos, como a existência de **indivíduos que não aderem às intervenções** que lhes foram atribuídas, a **existência de “drop-out”** (indivíduos que abandonam o estudo), a **existência de “cross-over”** (indivíduos que deixam a intervenção que lhes foi atribuída e passam a ser tratados com a outra intervenção em estudo), ou o **abandono da intervenção por outro tratamento** que não os incluídos no estudo. É, também, um importante problema a **impossibi-**

Por último, analisam-se as diferenças existentes entre os dois grupos definidos, no que diz respeito ao resultado final, tendo em conta, preferencialmente, a randomização inicialmente feita. Isso permitirá o cálculo de **medidas**

idade de, em certos casos, haver ocultamento, quer em relação aos doentes quer em relação aos investigadores.

Por último, deve referir-se que os ensaios clínicos são estudos que apresentam medidas da eficácia do **tratamento no conjunto dos doentes analisados** e, assim, eles não são uma garantia segura de eficácia em todos os **doentes individualmente**. Nos ensaios clínicos existe, por vezes, uma tão extensa seleção dos indivíduos a entrar no estudo, de modo a assegurar uma maior validade interna do mesmo, que a generalização a outros doentes pode ficar comprometida. Apesar de os ensaios clínicos serem a melhor razão para acreditar na eficácia de um tratamento, não há nada que ultrapasse a experiência do próprio doente com o tratamento.

O **Quadro** a seguir resume as principais vantagens e desvantagens dos ensaios clínicos randomizados:

Vantagens:

- Possibilidade de evitar, ou pelo menos **controlar, erros sistemáticos** através do **processo de atribuição aleatória da intervenção**.
- Comparabilidade quanto ao prognóstico.
- Insuperável nos aspectos teóricos e práticos para provar uma relação causal.

Desvantagens:

- Problemas sociais, legais e éticos.
- Complexos, caros e demorados (logo pouco eficazes no estudo de **doenças raras**).

3. ESTUDOS QUASE EXPERIMENTAIS

Nos Estudos Quase Experimentais, o fator em estudo é manipulável, porém a **ALOCAÇÃO NÃO É RANDÔMICA**. Os quase experimentais podem ser subdivididos em estudos de *comparação interna*, *comparação externa* e estudos que *misturam* características dos dois desenhos.

Comparação Interna: Indivíduos, serviços de saúde ou comunidades servem como seu próprio controle.

Comparação Externa: Grupos de tratamento ou outros tipos de intervenção são comparados entre si. Diferem dos experimentais porque não existe randomização. Grupos de tratamento são definidos por conveniência (ex.: técnica cirúrgica A vs. B).

Mistura: Combina características da Comparação Externa e da Interna. **Exemplo:** (*os serviços de saúde são a unidade do estudo*): *uma pesquisa para comparar as modificações nas taxas de septicemia em pacientes com sonda de permanência entre os anos de 1979 a 1981 em hospitais onde os administradores concordaram desde 1980 com a utilização de rotina do sistema fechado para cateterismo*

vesical, versus as modificações ocorridas no mesmo período (1979 a 1981) em hospitais onde os administradores decidiram continuar utilizando o sistema aberto.

4. ESTUDOS DE METANÁLISE

Características

Nos estudos de metanálise, é analisado um conjunto de estudos ou trabalhos de investigação e são apresentadas medidas que combinam os resultados desses mesmos estudos. Numa metanálise, pretende-se produzir um sumário com os pontos em comum e apontar as fontes de discordância entre estudos, que visem responder a uma questão comum. Assim, as **unidades de análise** são os **estudos ou trabalhos de investigação**.

No desenvolvimento destes estudos, começa-se pela definição da **questão** a ser abordada, por exemplo, “*qual é a relação entre o consumo de café e a doença coronária?*”, e do tipo de estudos que serão usados.

O passo seguinte será a definição das **variáveis** do estudo: o *resultado esperado* (no caso em questão seria uma das várias formas de manifestação da doença coronária, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio, a angina de peito, a insuficiência coronária, etc.), a *exposição* (neste caso deveria definir-se uma escala de exposição em relação ao consumo de café), os *fatores de confusão* (neste caso seria importante ter informação, por exemplo, sobre os hábitos de fumar, etc.).

É feita, então, uma **pesquisa** exaustiva com o intuito de encontrar, idealmente, todos os estudos realizados sobre a questão, na prática, os estudos disponíveis. Esta pesquisa é feita, geralmente, utilizando as **bases de dados bibliográficas** mais conhecidas (ex.: Medline, Embase, etc.), mas deve, na medida do possível, ser complementada com **outros métodos de pesquisa** (ex.: consultar especialistas, procurar em bases de dados de resumos apresentados em congressos científicos, etc.) que permitam abranger a maior quantidade possível de estudos sobre a questão a abordar.

Os dados referentes às medidas de associação utilizadas, à precisão dessas medidas, ao número de indivíduos estudados, à forma de classificação da exposição, ao resultado esperado que foi considerado e aos fatores de confusão que foram tidos em conta são analisados para cada estudo e é feita uma seleção daqueles que permitem obter a informação mínima, ou estimativas da mesma, para entrar no estudo. Devido à grande diversidade de informação existente, métodos de análise e formas de apresentação de resultados, serão, muitas vezes, necessárias **correções** dos dados brutos provenientes de cada estudo (ex.: corrigir para as diferenças em relação ao ajustamento para os hábitos de fumar). Existem vários métodos que permitem fazer estas correções, mas a sua apresentação está fora do âmbito deste texto.

Existem vários **métodos estatísticos** que são usados em estudos de metanálise, no entanto, o mais usado é a chamada **regressão ponderada** (*weighted regression*). Através de um método estatístico, são analisadas as medidas de associação e precisão dessas medidas, para cada estudo, e lhes é atribuído um fator de ponderação. Usando as medidas de associação e os fatores de ponderação é então calculado uma medida de associação, normalmente o risco relativo ou equivalentes, que somaria os resultados de todos os estudos analisados. São, também, usados gráficos e figuras que permitem apresentar o conjunto dos resultados encontrados, permitindo a observação de padrões, semelhanças e diferenças entre os estudos analisados.

Vantagens

A grande vantagem dos estudos de metanálise é a sua **capacidade de síntese de informação**. Num só estudo é possível fazer convergir os resultados de muitos trabalhos de investigação. Num tempo em que a investigação avança a um ritmo incessante e se torna, cada vez mais, impossível estar a par de todos os novos avanços da ciência biomédica, esta é, de fato, uma grande vantagem.

Os estudos de metanálise são vantajosos, não só, por permitirem estabelecer medidas de síntese, mas também, por permitirem **analisar as diferenças** metodológicas e de resultados dos estudos, possibilitando propor padrões que justifiquem as diferenças encontradas e, desse modo, as expliquem, dando, assim, uma ideia mais abrangente sobre qual será a verdadeira resposta à questão levantada.

Outras vantagens importantes deste tipo de estudo são a sua **facilidade de execução** (apesar de exigirem amplos conhecimentos estatísticos e da metodologia que lhes é específica), a **rapidez** com que se podem obter resultados e o fato de serem **financeiramente pouco exigentes**.

Desvantagens

Apesar de haver certa concordância em relação às vantagens dos estudos de metanálise, há **grandes controvérsias** em relação a algumas questões em torno deste tipo de estudo; por exemplo, em relação a qual deve ser o **objetivo primário destes estudos**.

Há quem defenda que o objetivo primário destes estudos deve ser o cálculo de medidas de associação que sumariem os resultados dos vários estudos analisados – um **objetivo sintético** – e há quem defenda que deve ser a identificação e análise das diferenças entre estes – um **objetivo analítico**.

Não podemos esquecer que um estudo de metanálise com intuito meramente sintético pode dar uma falsa impressão de consistência entre os vários estudos. E é importante ter em atenção que **nenhuma metanálise pode compensar as limitações inerentes aos estudos em que se baseia**, uma vez que, eles próprios, têm erros sistemáticos e aleatórios, que não são corrigidos pela sua análise conjunta, sendo, pelo contrário, aditivos. Daí, a grande importância do objetivo analítico num estudo de metanálise.

Uma das grandes desvantagens deste tipo de estudos está relacionada aos chamados **vieses de publicação**. Existe, no meio científico, uma tendência para publicar, mais facilmente, estudos com resultados positivos e não publicar estudos com resultados negativos (não existência de efeito). Existe, assim, um erro sistemático no sentido de resultados positivos, ainda que estes não existam de fato. É por esta razão que é da maior importância fazer uma pesquisa o mais abrangente possível, de modo a encontrar, não só os estudos com resultados positivos, mas também os que encontraram resultados negativos.

Mesmo encontrando todos os estudos sobre a questão a analisar, normalmente não se tem acesso aos dados completos de cada estudo. Geralmente, não é possível ir além dos artigos de revista em que foram divulgados os resultados dos estudos. A **não existência de dados suficientes** que permitam a análise de cada estudo é um dos maiores problemas encontrados na realização de uma metanálise, tanto por não ter acesso aos estudos, como por eles próprios poderem ter limitações e deficiências.

Outra questão importante e que, muitas vezes, dificulta enormemente o trabalho de metanálise, é a **divergência encontrada entre os vários estudos** que pretendem responder a uma questão comum, em relação à definição da exposição, à definição do resultado esperado, à definição das variáveis de confusão, etc.

Por último, deve-se referir que as medidas de síntese encontradas num estudo de metanálise são produto de uma análise ecológica, isto é, de grupo, contribuindo, cada estudo, com uma medida que representa todos os indivíduos analisados. Deste modo, esses estudos têm algumas das **desvantagens inerentes a uma análise ecológica**.

SAIBA MAIS...

A revisão é denominada revisão sistemática qualitativa, ou simplesmente RS, quando a informação obtida a partir dos estudos incluídos na revisão NÃO É SUSCEPTÍVEL À ANÁLISE ESTATÍSTICA. Quando os trabalhos incluídos na revisão sistemática permitem realizar uma SÍNTESE ESTATÍSTICA DA EVIDÊNCIA GERADA, trata-se de RS quantitativa ou Metanálise.

NOTA:

O desenho de estudo é um ponto importante, não apenas para quem desenvolve a pesquisa, mas também para o leitor de artigos. É importante conhecer as vantagens e desvantagens de cada desenho, suas vulnerabilidades (vieses) e sua capacidade de inferência. Apesar de sua importância na validade dos resultados da pesquisa, quem se der ao tra-

balho de avaliar criteriosamente as publicações em revistas médicas irá se defrontar com situações em que não é possível definir com segurança o desenho empregado. Isso pode ocorrer devido a alguns aspectos, como: 1) equívocos metodológicos dos pesquisadores; 2) falta de clareza na descrição da metodologia; e 3) falta de uma classificação clara e abrangente dos diversos desenhos de pesquisa que possa servir de guia para o leitor.





Cap.2

**ANÁLISE DE DADOS EM
ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS**

ANÁLISE DE DADOS EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

No capítulo anterior, vimos os principais desenhos epidemiológicos, suas características, aplicações, vantagens e desvantagens. Aqui, iremos abordar a etapa de análise dos Estudos Epidemiológicos, ou seja, o que significam e como são calculadas as principais medidas utilizadas nesses desenhos, durante o processo de análise dos dados. Normalmente, utilizam-se três tipos de medidas em Epidemiologia: as medidas de ocorrência, as medidas de associação e as medidas de significância estatística. Estas serão descritas a seguir.

a análise dos dados, com o intuito de verificar o risco de ocorrência de um fato, pela presença de um ou mais fatores, considerando inclusive a sua intensidade.

Exemplo: poderíamos verificar a hipótese de que o consumo de cigarros tenha associação com câncer de pulmão, determinando-se o risco para tabagistas, baseando-se em indivíduos não fumantes, tendo-se em conta que os não tabagistas também podem contrair a doença.

I. MEDIDAS DE OCORRÊNCIA

Objetivo → responder em que medida ocorre determinado evento, sua frequência de ocorrência.

Baseiam-se no cálculo das medidas de ocorrência de doenças: incidência e prevalência.

Incidência: número de casos novos registrados em determinado período de tempo (dia, mês ou ano).

Prevalência: número de casos (**novos + antigos**) registrados no período determinado (dia, mês ou ano).

Coefficiente de incidência: número de casos novos em relação ao total de indivíduos expostos, na unidade de tempo.

Coefficiente de prevalência: número de casos novos + antigos, em relação ao total de indivíduos expostos, na unidade de tempo.

Conceito de RISCO → probabilidade de que pessoas que estão sem a doença, mas expostas a certos fatores, possam adquiri-la.

Na verificação da ocorrência de doentes na população, variável chave da investigação epidemiológica, as medidas de incidência, prevalência e outros coeficientes servem como **indicadores de risco**.

Alguns conceitos devem ser explicados para melhor entendimento:

Risco Relativo (RR): *é uma medida de associação, também conhecida por razão de riscos, e corresponde à razão entre os riscos ou incidências cumulativas dos indivíduos expostos e a dos não expostos. Responde à questão “quantas vezes mais provável é os indivíduos expostos virem a desenvolver a doença em relação aos indivíduos não expostos?”*

É obtido pela seguinte fórmula:

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

Interpretação (RR e Intervalo de Confiança):

- Se $RR = 1$ - identificaremos que o estudo não apresentou relação de associação entre fator e efeito.
- Se $RR > 1$ - existirá a possibilidade de o fator ser de risco, já que a exposição ao mesmo aumentou o risco de surgimento do efeito.
- Se $RR < 1$ - existirá a possibilidade de o fator ser de proteção, já que a exposição ao mesmo diminui o risco de surgimento do efeito.

II. MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Objetivo → responder se existe uma associação entre uma exposição e um desfecho.

São medidas do tipo razão que comparam duas medidas de frequência e medem a força da relação estatística entre uma variável e a frequência da doença.

Os estudos longitudinais prospectivos e retrospectivos proporcionam ao investigador a oportunidade de identificar, dentro do sistema composto das variáveis que são selecionadas e estudadas, os fatores de risco e de proteção, considerando as variáveis independentes e dependentes, contidas no modelo de estudo. Um dos primeiros procedimentos no estudo é identificar a variável dependente e as variáveis independentes. Tanto seja, variável discreta ou contínua, podemos realizar

Para confirmar se o fator será aceito e generalizado como de risco ou de proteção, necessitaremos de apoio da estatística, através do cálculo do Intervalo de Confiança, estimativa que dará os valores possíveis verdadeiros.

Se eu reproduzir o experimento (usar no hospital, no consultório, no posto, etc.), retirado de um estudo que apresentou veracidade, validade interna (isto é, foi verdadeiro para o grupo estudado), cem vezes, em noventa e cinco (IC = 95%) vezes o valor verdadeiro estará em um determinado intervalo. Se este intervalo não apresentar a unidade (o valor = 1 - que me informaria não existir associação entre fator e efeito) poderei fazer a inferência e usar o mesmo resultado no meu cotidiano.

Se o RR do grupo pesquisado foi 4 e o IC 95% foi de (2,3-5,6), poderei usar a informação do risco sabendo que em meu cotidiano poderei ter a variação de risco de 2,3 até 5,6, no entanto, se o IC 95% fosse de (0,6-8,3), não poderia reproduzir o resultado que ocorreu no grupo (RR de 4), já que o intervalo tem o valor 1 (RR = 1 demonstra não associação) e consequentemente tem valores menores do que 1 (RR < 1, seria de fator de proteção) e valores maiores que 1 (RR > 1, seria de risco), sendo assim, não tenho confiança na informação, pois ficou pouco precisa: risco, sem associação e proteção. Logo, para um intervalo confirmar o RR de risco não poderemos ter a unidade (1) ou seu limite inferior deverá ser maior do que 1 (logo todas as possibilidades estarão acima de 1). Da mesma forma em um RR menor do que um (possível fator de proteção) o IC não deverá ter a unidade e seu limite superior deverá ser menor do que 1 (logo todas as possibilidades estarão abaixo de 1).

Outra informação importante: quanto mais estreito o intervalo, mais confiança/precisão tenho e provavelmente a pesquisa que gerou este intervalo estreito teve origem em uma amostra bem grande. Sendo assim, se dois estudos chegaram a um RR de 18 sendo um com IC 95% (1,4-59,4) e outro com IC 95% (16,7-21,4), optarei por este último que me garantirá uma resposta mais confiável/precisa para meu trabalho.

Atenção: quanto menor o intervalo de confiança, mais confiável é o estudo!

Odds Ratio = razão dos produtos cruzados (OR): O OR pode ser utilizado pelos diferentes estudos (inclusive em coortes); no entanto, nos estudos caso-controle, se estabelece à medida que estima o risco relativo. Quanto mais rara for uma doença, mais o OR se aproxima do RR.

É obtida pela seguinte fórmula:

$$OR = \frac{\frac{A / (A + C)}{C / (A + C)}}{\frac{B / (B + D)}{D / (B + D)}} = \frac{A / C}{B / D} = \frac{AD}{BC}$$

Interpretação:

- Se OR = 1 - identificaremos que o estudo não apresentou relação de associação entre efeito e fator.

- Se OR > 1 - existirá a possibilidade de o fator ser de risco, já que no grupo dos casos a presença do fator teve maior proporção.
- Se OR < 1 - existirá a possibilidade de o fator ser de proteção, já que no grupo dos controles a presença do fator teve maior proporção.

**Da mesma forma, para confirmarmos estas duas últimas possibilidades, deveremos calcular o IC, analisando-o como apresentado anteriormente para o RR.*

Risco Atribuível ao Fator (RAF) ou Risco Atribuível (RA): é uma medida que corresponde à diferença de riscos, ou Incidências Cumulativas (IC), entre os indivíduos expostos e os não expostos ao fator em estudo. Responde à questão “qual é o risco (incidência cumulativa) adicional de vir a desenvolver a doença devido à exposição ao fator em causa?”.

É obtido pela seguinte fórmula:

$$RA = I_E - I_{NE}$$

Risco Atribuível na População (RAP%): é uma medida de impacto e é uma estimativa da “quantidade de doença” que é atribuível unicamente à exposição. Representa também a proporção de doença que poderia ser eliminada se fosse removida a exposição.

É obtido pelas seguintes fórmulas:

(Para estudos de coorte):

$$(RAP\%) = \frac{I_N - I_{NE}}{I_N}$$

(Para estudos caso-controle):

$$RAP\% = \frac{F(OR-1)}{\{F(OR-1)+1\}} \times 100$$

Razão de Prevalência (RP): estima quantas vezes mais doentes estão os expostos, quando comparados aos não expostos, no período de realização do estudo (já que se trata de um estudo transversal). Seria a relação entre a Prevalência nos expostos dividida pela Prevalência nos não expostos.

É obtida pela seguinte fórmula:

$$RP = P_E / P_{NE}$$

**Para confirmarmos os resultados da Razão da Prevalência, deveremos calcular o IC, analisando-o como apresentado anteriormente para o RR.*

1 - ESTUDOS DE COORTE

A expressão básica de **risco** é a **incidência cumulativa**, definida como a proporção de casos novos de uma doença, que surgem numa determinada população, durante um determinado período de tempo.

Nos estudos de coorte, são comparados os riscos de duas populações que diferem quanto à exposição a um determinado fator. Para comparar riscos, utilizam-se as chamadas **medidas de associação e de impacto**, também designadas como **medidas de efeito**.

*Nos estudos de coorte, um grupo de indivíduos é acompanhado durante certo período e avaliado quanto ao uso de determinado produto, droga ou técnica verificando-se também outro fator, julgado a priori, como dependente do primeiro. O pesquisador, ao longo do período de observação, registra as informações necessárias e, ao final do experimento, realiza o processamento dos dados. De acordo com os objetivos preconizados, procede ao tratamento estatístico para identificação dos fatores considerados de risco e de proteção. Geralmente, nestes estudos, as variáveis são dicotômicas, do tipo: sim/não; a favor/contra; reator/não reator; com o fator/sem o fator; doentes/não doentes. De um modo geral, a associação entre as variáveis do estudo pode ser verificada através de uma **tabela 2 x 2**, com duas linhas e duas colunas (a seguir).*

Tab. 1: Análise de dados dicotômicos.

Fator	Doença		TOTAL
	SIM	NÃO	
Presente	a	b	a + b = n ₃
Ausente	c	d	c + d = n ₄
TOTAL	a + c = n ₁	b + d = n ₂	a + b + c + d = N

Leia-se:

a = número de pessoas expostas ao fator que adoeceram;
b = número de pessoas expostas ao fator que não adoeceram;

c = número de pessoas não expostas ao fator que adoeceram;

d = número de pessoas não expostas ao fator que não adoeceram;

n₁ = a + c = número de pessoas que adoeceram;

n₂ = b + d = número de pessoas que não adoeceram;

n₃ = a + b = número de pessoas que foram expostas ao fator;

n₄ = c + d = número de pessoas que não foram expostas ao fator;

N = total de pessoas observadas no estudo.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

Tab. 2: Incidência de câncer de próstata segundo o hábito de fumar.

FUMANTES	CÂNCER DE PRÓSTATA		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	70 (a)	420 (b)	490
NÃO	10 (c)	590 (d)	600
TOTAL	80	1010	1090 ^N

Com os dados da **Tabela 2** podemos calcular:

$$\bullet I_E = \text{Incidência de expostos} = \frac{70}{490} \times 100 = 14,30\%$$

$$\bullet I_{NE} = \text{Incidência de não expostos} = \frac{10}{600} \times 100 = 1,67\%$$

A incidência global seria:

$$I_N = \frac{80}{1090} \times 100 = \frac{8000}{1090} = 7,3\%$$

O Risco Relativo (RR) corresponderá à relação entre a Incidência em Expostos (I_E) e a Incidência em Não Expostos (I_{NE}), ou seja:

$$RR = \frac{I_E}{I_{NE}} = \frac{\frac{70}{490}}{\frac{10}{600}} = \frac{70}{490} \times \frac{600}{10} = \frac{420}{49}$$

$$RR = 8,6$$

Conclui-se, portanto, que há 8,6 vezes mais chance de fumantes contraírem câncer de próstata do que os não fumantes.

O Risco Atribuível (RA) é calculado pela diferença entre os coeficientes de incidência de expostos e não expostos.

Logo:

$$RA = I_E - I_{NE}$$

$$RA = 14,3\% - 1,67\%$$

$$RA = 12,63\%$$

Dos 14 casos que acontecerão de Câncer de Próstata, em cada 100 expostos ao cigarro, 12 casos ocorrerão devido ao fator (ocorrerão por causa do cigarro).

Do risco atribuível na população (RAP%), obtém-se:

$$RAP\% = \left[\frac{I_N - I_{NE}}{I_N} \right] \times 100 = \left[\frac{7,3\% - 1,67\%}{7,3\%} \right] \times 100 = \frac{5,63\% \times 10}{7,3\%} = 77\%$$

$$\left[\frac{\frac{80}{1090} - \frac{10}{600}}{\frac{80}{1090}} \right] \times 100 = \left[\frac{\frac{48000 - 10900}{654000}}{\frac{80}{1090}} \right] \times 100 =$$

$$\left[\frac{37100 \times 1090}{654000 \times 80} \right] \times 100 = 0,77 \times 100 = 77\%$$

Logo, se neste estudo os fumantes deixarem de fumar, teremos uma redução de 77% no número de câncer de próstata.

Exemplo 2:

Foi realizado o estudo de coorte esquematizado a seguir, para a verificação da ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC), ao longo

do tempo, em mulheres que usaram pílula anticoncepcional (expostos) e nas que não usaram o medicamento (não expostos):

USO DE PÍLULA ANTICONCEPCIONAL	SIM (n = 80)	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (n = 35)
		N/ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (n = 45)
	NÃO (n = 70)	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (n = 10)
		N/ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (n = 60)

Na análise dos dados, foi construída a tabela 2x2 abaixo:

Tab. 3: Incidência de AVC e uso de anticoncepcional.

USO DE ANTICONCEPCIONAL		AVC		TOTAL
		SIM	NÃO	
	SIM	35 (a)	45 (b)	80
	NÃO	10 (c)	60 (d)	70
	TOTAL	45	105	150

Incidência dos Expostos = $35 / 80 = 43,75\%$

Incidência dos Não Expostos = $10 / 70 = 14,29\%$

Logo, o cálculo do RR será:

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\text{Incidência em expostos}}{\text{Incidência em não expostos}}$$

$$\text{Risco Relativo (RR)} = \frac{\frac{35}{80}}{\frac{10}{70}} = \frac{35}{80} \times \frac{70}{10} = 3,06 \approx 3,1$$

Há, portanto, 3,1 vezes mais chance de ocorrer AVC em usuários de anticoncepcional.

Cálculo do Risco Atribuível ao Fator:

Dos 44 casos que ocorrerão de AVC, em cada 100 expostos ao uso de anticoncepcionais, cerca de 30 ocorrerão devido à exposição ao fator (uso de anticoncepcional).

$$\frac{35}{80} - \frac{10}{70} = \frac{2450 - 800}{5600} = \frac{1650}{5600} = 29,46\% \approx 29,5\%$$

Cálculo do Risco atribuível na população (%):

$$\left[\frac{\frac{45}{150} - \frac{10}{70}}{\frac{45}{150}} \right] \times 100 = \left[\frac{\frac{315 - 150}{1050}}{\frac{45}{150}} \right] \times 100 =$$

$$\left[\frac{165}{1050} \times \frac{150}{45} \right] \times 100 = 0,5238 \times 100 = 52,38\%$$

Logo, se neste estudo deixarem de usar anticoncepcional, reduziremos em 52,38% o número de AVC.

2 - ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

No caso dos estudos longitudinais retrospectivos, do tipo caso-controle, não são calculadas taxas de incidência, mas sim as frequências relativas de exposição dos casos e dos controles (realizada através da relação ad/bc), constante da Tabela 2.

Demonstrou-se que o cálculo do *odds ratio*, que é um método de comparação das frequências de exposição entre casos e controles, permite obter uma medida de associação que é conceitual e matematicamente semelhante ao Risco Relativo.

O *odds ratio* é definido como a razão entre o *odds* de exposição dos casos e o *odds* de exposição dos controles. O *odds ratio* pode ser obtido pela razão dos produtos cruzados da tabela definida para os indivíduos estudados.

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

Como não calculamos as faixas de incidência em expostos e não expostos não se obtém o valor de Risco Atribuível.

Segundo a fórmula de Levin, obtém-se o valor de RAP (%), através a expressão:

$$RAP \% = \frac{F(OR-1)}{\{ F(OR-1)+1 \}} \times 100$$

Onde **F** é a proporção de ocorrência do fator na população total, ou seja, a proporção da população exposta ao fator e **OR** é a estimativa do Risco Relativo (*Odds Ratio*).

Se a frequência de exposição é maior entre os casos, o odds ratio será maior que 1, indicando a possibilidade de um risco aumentado de doença com a exposição. Assim, quanto mais forte for à associação entre a exposição e a doença, maior será o odds ratio. Inversamente, se a frequência de exposição é mais baixa entre os casos, o odds ratio será menor que

1, indicando que a exposição pode ser um fator protetor em relação à doença. De fato, o significado da informação que é dada por um odds ratio é análogo àquela que é dada pelo Risco Relativo, no estudo de coorte.

O *odds ratio* é uma estimativa do risco relativo e provou-se, matematicamente, ser aproximadamente igual a este quando a incidência da doença é baixa. Normalmente, as doenças estudadas através de casos e controles são suficientemente raras para se assumir que o *odds ratio* e o risco relativo são equivalentes.

Na **Tabela 4**, temos os dados relativos a casos de pneumoconiose em indivíduos que trabalham com jateamento de areia.

Exemplo 1:

Tab. 4: Distribuição dos casos de pneumoconiose e atividade relacionada ao jateamento de areia.

Jateamento de areia	Pneumoconiose		Total
	Sim	Não	
Sim	100 (a)	300 (b)	400
Não	20 (c)	480 (d)	500
Total	120	780	900 (N)

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{100 \times 480}{300 \times 20} = \frac{48}{6} = 8$$

Considerando o valor de OR e projetando que 12% (valor hipotético) de indivíduos da população tem contato com jateamento de areia, faz-se:

$$RAP(\%) = \frac{F(OR-1)}{F(OR-1)+1} \times 100 = \frac{0,12(8-1)}{0,12(8-1)+1} \times 100$$

$$RAP(\%) = \frac{0,84}{0,84 + 1} \times 100 = \frac{0,84}{1,84} \times 100 = 46\%$$

Interpretamos então que o número de casos de pneumoconiose pode ser diminuído em 46% se for abolida a prática do uso de jateamento de areia.

Exemplo 2:

Foi realizado o estudo de caso-controle esquematizado a seguir, para a verificação da presença ou ausência da exposição a tabagismo, em indivíduos com e sem IAM.

INFARTO DO MIOCÁRDIO	SIM (n = 100)	TABAGISTAS (n = 80)
		NÃO TABAGISTAS (n = 20)
	NÃO (n = 60)	TABAGISTAS (n = 10)
		NÃO TABAGISTAS (n = 50)

Na análise dos dados, foi construída a tabela 2x2 abaixo:

Tab. 5: Associação entre tabagismo e ocorrência de infarto agudo do miocárdio.

	INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO		
	Sim	Não	Total
TABAGISTAS	80 (a)	10 (b)	90
NÃO TABAGISTAS	20 (c)	50 (d)	70
	100	60	160 (N)

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{80 \times 50}{20 \times 10} = \frac{4000}{200}$$

$$OR = 20$$

Concluimos que há 20 vezes mais chance de infarto no grupo de tabagistas.

Exemplo 3:

Foi realizado um estudo de casos-controle em que o grupo de casos era composto de 100 indivíduos adultos, do sexo masculino, trabalhadores em cerâmica. O grupo controle continha 100 indivíduos, do sexo masculino, trabalhadores de área administrativa de comércio.

Avaliou-se nos dois grupos a ocorrência de silicose, resultando em 50 casos, no 1º grupo, e 10, no 2º grupo.

Os dados da **Tabela 6** mostram:

Tab. 6: Associação entre contato com cerâmica e ocorrência de silicose.

CERÂMICOS	SILICOSE		Total
	Sim	Não	
SIM	50 (a)	50 (b)	100
NÃO	10 (c)	90 (d)	100
TOTAL	60	140	200

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{50 \times 90}{10 \times 50} = \frac{45}{5}$$

$$OR = 9,0$$

Concluimos que há 9,0 vezes mais chance de ocorrer silicose em indivíduos que trabalham com cerâmica.

3 - ESTUDOS TRANSVERSAIS

Os estudos transversais investigam a ocorrência de agravos à saúde, a exposição a fatores de risco, assim como a associação entre eles, a partir de observações pontuais no tempo. A mensuração da variável dependente e da variável independente é realizada simultaneamente. Nesse sentido, a partir do registro de ocorrência de casos (novos + antigos), é possível o cálculo do coeficiente de prevalência e da Razão de Prevalência (RP).

A medida de ocorrência característica deste tipo de estudo é a prevalência, sendo que o coeficiente de Prevalência (P) pode ser construído a partir da fórmula abaixo:

Prevalência (P) = nº de casos da doença em uma determinada população em um determinado período de tempo dividido pelo tamanho da população estudada no mesmo período de tempo.

A medida de associação característica desse tipo de estudo é a Razão de Prevalência (RP), que pode ser construída a partir da fórmula abaixo:

$$RP = P_E / P_{NE}$$

Onde P_E é a prevalência entre os expostos e P_{NE} é a prevalência entre os não expostos.

A Razão de Prevalência (RP) também pode ser representada pela **Tabela** de contingência abaixo:

	Doente	Não doente	T
Exposto	a	b	a+b
Não exposto	c	d	c+d
TOTAL	a+c	b+d	N (a+b+c+d)

$$RP = \frac{a / a + b}{c / c + d}$$

A partir desta tabela, também podemos proceder ao cálculo de um indicador que resume a relação entre variáveis dicotômicas, a partir das chamadas chances (*odds*) de exposição entre doentes e não doentes, ou de doentes entre expostos e não expostos. Uma **chance de exposição** é obtida pela **razão entre os expostos e os não expostos**, ao passo que uma **chance de doença** é obtida pela **razão entre doentes e não doentes**.

Vamos lá:

- Chance (*odds*) de exposição entre os doentes = a / c
- Chance (*odds*) de exposição entre os não doentes = b / d
- Chance (*odds*) de doença entre os expostos = a / b
- Chance (*odds*) de doença entre os não expostos = c / d
- Chance (*odds*) de prevalência da doença = $(a+c) / (b+d)$

As razões entre os pares de chances fornecem outro indicador resumido, chamado de **Razão de Chances (Odds Ratio)**.

Em um estudo seccional (transversal), chamamos de **Razão de Chances Prevalente (RCP)**, calculada pela fórmula abaixo:

$$RCP = (a / c) / (b / d) = a \times d / b \times c$$

Exemplo:

Suponha-se uma situação em que um investigador fez um estudo transversal para responder à questão: qual é a prevalência de

infecção por clamídia na população e qual é a sua relação com o uso de anticoncepcionais orais? Para isso, o investigador começou por definir a população em estudo, neste caso, as mulheres seguidas num determinado Serviço de Ginecologia de um Hospital Central. Em seguida, selecionou uma amostra de 100 mulheres. Fez, depois, as determinações das variáveis dependente e independente através do registro da história de uso de anticoncepcionais orais no último ano e realização de um esfregaço vaginal para posterior exame microbiológico. Demorou cerca de seis meses, até acabar de examinar todas as mulheres pertencentes à amostra. Os resultados obtidos foram: 50 mulheres apresentavam história de uso de anticoncepcionais orais no último ano, tendo 10 delas exames culturais para clamídia positivos; 50 mulheres não tinham história de uso de anticoncepcionais orais, apresentando 5 delas exames culturais positivos. Assim, a prevalência de infecção por clamídia nessa amostra de mulheres seguidas no Serviço de Ginecologia foi de 15% e concluiu-se haver uma associação entre o uso de anticoncepcionais orais e a presença de infecção por clamídia com uma Razão de Prevalências (RP) de $(10/50)/(5/50) = 2,0$.

4 - ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos controlados medem a incidência de algum evento nos grupos de indivíduos seguidos por um determinado tempo. Com frequência, este evento se expressa como variável dicotômica (ex.: presença ou não do desfecho – que pode ser morte, alguma doença específica, etc.).

Exemplo: em um estudo, 20% (0,20) dos doentes no grupo-controle morreram comparados a 15% (0,15) dos que receberam o tratamento em avaliação, como mostram os dados do **Quadro** a seguir:

Quadro 1: Medições do efeito de um tratamento em avaliação

Redução do Risco Absoluto (diferença de riscos) (RRA)	$X - Y$	$0,20 - 0,15 = 0,05$ ou 5%
Risco Relativo (RR)	Y / X	$0,15 / 0,20 = 0,75$
Redução do Risco Relativo (RRR)	$1 - (Y / X) \times 100$ ou $(X - Y) / X \times 100$	$1 - (0,75) \times 100 = 25\%$ $0,05 / 0,20 \times 100 = 25\%$
Número de pacientes Necessário a Tratar para prevenir um evento (NNT)	$1 / (X - Y)$	$1 / (0,20 - 0,15) = 20$

X = risco do evento nos paciente sem o tratamento (grupo controle) $20 / 100 = 0,20$ ou 20%.

Y = risco do evento nos pacientes com o tratamento (grupo experimental) $15 / 100 = 0,15$ ou 15%.

Cálculos:

1 – A diferença absoluta (ou a Redução do Risco Absoluto – RRA), se obtém ao subtrair a proporção dos indivíduos que morreram no grupo experimental (Y) da proporção dos indivíduos que morreram no grupo controle (X). Logo: $X - Y = 0,20 - 0,15 = 0,05$ (5%);

2 – O Risco Relativo (RR), quer dizer, o risco de morrer, nos pacientes submetidos ao tratamento experimental com relação ao risco de morrer nos pacientes no grupo controle: $Y / X = 0,15 / 0,20 = 0,75$;

3 – O complemento do Risco Relativo (ou a Redução do Risco Relativo RRR) se expressa como uma porcentagem: $[1 - (Y / X)] \times 100 = [1 - 0,75] \times 100 = 25\%$;

Esta cifra significa que o novo tratamento reduziu o risco de morrer em 25% com relação ao que ocorre nos pacientes do grupo controle, portanto, quanto maior o RRR, maior será a eficácia do tratamento.

4 – O Número Necessário ao Tratamento (NNT) indica se o benefício oferecido pela nova terapia retribui ao esforço e custo em sua aquisição ou implantação. Por exemplo, uma redução de 25% no risco de morrer pode parecer impressionante, porém seu impacto no paciente ou na prática clínica pode, no entanto, ser mínimo. A utilidade de um tratamento está não somente em função da redução relativa do risco, mas também do risco do desfecho adverso que se quer prevenir (em nosso exemplo, a morte); de tal forma que, quanto menor seja este risco, maior será o número de doentes a tratar com a nova terapia para prevenir uma morte (isto quer dizer, menor seu impacto).

No **Quadro 2** abaixo, encontram-se ilustradas duas circunstâncias:

Quadro 2: Medidas do efeito de um tratamento em avaliação

Risco de morte nos pacientes do grupo controle (risco basal) = X	1% ou 0,01	10% ou 0,10
Risco relativo nos pacientes do grupo experimental = Y / X	75% ou 0,75	75% ou 0,75
Redução do Risco Relativo = $1 - (Y / X) \times 100$ ou $(X - Y) / X \times 100$	25%	25%
Risco de morte nos pacientes do grupo experimental: Y	$0,01 \times 0,75 = 0,0075$	$0,10 \times 0,75 = 0,075$
Redução do Risco Absoluto X - Y	$0,01 - 0,0075 = 0,0025$	$0,10 - 0,075 = 0,025$
Número de pacientes a tratar para evitar uma morte $1 / (X - Y)$	$1 / 0,0025 = 400$	$1 / 0,025 = 40$

Na situação da primeira coluna, o risco da morte em uma população de doentes, em um determinado período de tempo, foi de 1%, em contraste com outra população com um risco maior (de 10%). Neste caso, a nova terapia reduzirá o risco de morrer em 25% – uma redução do risco absoluto de 0,0025, ou de 25 mortes em 10.000 doentes tratados). O número necessário de pacientes a tratar se obtém ao calcular o inverso desta redução do risco absoluto ($1 / 0,0025 = 400$); assim seria necessário tratar 400 pacientes durante um tempo determinado para salvar somente uma vida. Por outro lado, no segundo exemplo, uma redução relativa de 25% de morte em uma população em maior risco de morrer (10%) chega a uma redução do risco absoluto de 0,025 (ou seja, 25 mortes em 1000 pacientes tratados) de tal sorte que deveríamos tratar a somente 40 indivíduos para salvar uma vida ($1 / 0,025 = 40$).

Este exemplo assinala um elemento chave na decisão de implantar uma nova terapia: considerar a magnitude do risco de desfecho adverso nos pacientes não tratados com ela.

Para uma mesma redução do risco relativo, quanto maior for a probabilidade de sofrer um evento indesejável, se não se trata, maior será o benefício com a nova terapia e menor o número de pacientes que teremos que tratar para prevenir um evento. Esta decisão deve considerar também o custo, a factibilidade e o grau de segurança da nova terapia.

Outro aspecto importante a avaliar na medição dos resultados de um ensaio clínico é que também precisamos fazer a estimativa do efeito do tratamento. A verdadeira redução do risco é algo que nunca chegaremos a conhecer; o máximo que podemos alcançar é chegar a uma estimativa e o melhor valor estimado é o valor observado no estudo (chamado “estimativa pontual”). Através do cálculo estatístico do Intervalo de Confiança (IC), poderemos estabelecer uma zona de valores, ao redor do valor apresentado pela estimativa pontual, onde encontraremos o verdadeiro valor populacional. O habitual tem sido o uso do IC de 95%, isto quer dizer: se estabelece um intervalo de valores que inclui o verdadeiro valor da redução do risco relativo em 95% das vezes que o evento ocorrer. Será raro (com uma probabilidade de 5%) que este se encontre fora dos limites do intervalo calculado, concordando com o que se estabelece como o nível de significância estatística (valor do p).

Exemplo: Um ensaio clínico randomizou 100 pacientes para um grupo experimental e 100 pacientes para o grupo controle e observou 15 mortes no grupo experimental e 20 mortes no grupo controle.

O cálculo da estimativa pontual da Redução do Risco Relativo seria 25%:

$X = 20 / 100$ ou 0.20,
 $Y = 15 / 100$ ou 0.15,
 e $[1 - (Y / X)] \times 100 = [1 - 0.75] \times 100 = 25\%$.

Como já foi dito, pode ser que o verdadeiro valor da RRR seja significativamente menor ou maior do que o valor de 25%, já que se obteve de uma diferença somente de 5 mortes entre os dois grupos, e poderíamos até pensar que o tratamento não tenha sido eficaz (uma RRR de 0%) ou produziu desfecho prejudicial (uma RRR com um valor negativo). De fato, esses resultados são consistentes tanto com uma **RRR de menos de 38%** (isto quer dizer que os pacientes que receberam o novo tratamento tiveram um risco de morrer de 38% maior do que os pacientes no grupo controle) e uma **RRR de quase 59%** (isto quer dizer que os pacientes no grupo experimental tiveram um risco menor de morrer de quase 60%).

Em outras palavras, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) deste estudo foi de **menos de 38% a 59%**, e o estudo na realidade não nos ajuda a decidir se o novo tratamento é útil. Agora, se no lugar de 100, tivéssemos sorteado 1.000 pacientes por grupo e se tivéssemos observado a mesma proporção de desfechos, logo, 150 mortes no grupo experimental ($Y = 150 / 1.000 = 0.15$) e 200 mortes no grupo controle ($X = 200 / 1.000 = 0.20$).

Novamente, a estimativa pontual da RRR seria $25\% = [1 - (Y / X)] \times 100 = [1 - (0.15 / 0.20)] \times 100 = 25\%$.

Agora, com um número maior de indivíduos estudado, o verdadeiro valor da RRR se aproximou ao valor encontrado de 25%, apresentando um IC 95% da RR de 9 a 41%.

O que estes exemplos nos mostram é que quanto maior for o número de participantes no ensaio clínico maior será o número de eventos de observados e maior a certeza de que o valor verdadeiro da RRR (ou de qualquer outra medida de eficácia) está próximo do valor obtido no estudo e mais estreito será o valor apresentado no intervalo de confiança.

Quando em um ensaio clínico se conclui que os resultados foram positivos – o tratamento foi eficaz – e porque o valor inferior de IC estimado da RRR (o mais baixo e ainda consistente com os resultados do estudo) é “clínicamente importante”, isto quer dizer, suficientemente grande para que o tratamento seja prescrito aos doentes. Nesta circunstância, poderemos dizer que o tamanho da amostra estudada foi suficiente. Se, no entanto, se considera que o limite inferior do IC não é “clínicamente importante”, então o estudo não poderá ser considerado como definitivo, apesar de que a diferença entre tratamentos seja estatisticamente significativa (isto é, que exclua que a RRR seja de zero).

O IC também ajuda a interpretar os estudos com resultados “negativos”, nos quais os autores concluem que o tratamento experimental não mostrou ser melhor que o do grupo controle: o limite superior do IC mostra que a RRR pode ser “clínicamente significativa” quer dizer

então que o estudo não conseguiu excluir um efeito importante da nova terapia.

No primeiro exemplo anterior, o limite superior do IC foi de uma RRR de 59%, de tal forma que o benefício do tratamento poderia ser substancial e se concluiria que se por um lado, os investigadores não tenham conseguido demonstrar que a terapia experimental foi melhor do que o placebo, tão pouco puderam descartar um efeito importante dela.

Isto é o que se conhece como um estudo com pouca precisão (poder ou sensibilidade) por haver estudado um tamanho de amostra insuficiente. Cabe lembrar a associação entre o IC e o valor de significância estatística, o valor de p. Se este é igual ou maior a 0,05 (5%) representa que o limite inferior do IC 95% de uma RRR é o valor nulo (zero), ou um valor negativo, e o RR, igual a 1 ou menor, isto quer dizer que não conseguiremos descartar a hipótese nula de não diferença entre o tratamento experimental e o placebo (ou terapia no grupo controle).

Conforme o valor de p diminui (menor do que 5%), o limite inferior do IC 95% de uma RRR é maior do que zero e se diz que a diferença entre tratamentos mostrou ser estatisticamente significativa, isto quer dizer que se a hipótese nula é certa, é muito pequena a possibilidade de ver uma diferença desta magnitude ou maior.

A prova estatística para o cálculo do valor de p dependerá do tipo de variável e de como o evento-desfecho está apresentado (dicotômica, ordinal, continua), não sendo objeto de descrição neste material.

O valor de p refere-se à probabilidade de uma diferença encontrada ter ocorrido ao acaso, na hipótese de o fator estudado não ser uma causa da doença em questão.

Em resumo: poderemos produzir como medidas nos estudos tipo ensaio clínico: **RRR** (Redução do Risco Relativo), **RRA** (Redução do Risco Absoluto), **ARR** (Aumento do Risco Relativo), **ARA** (Aumento do Risco Absoluto), **NNT** (Número Necessário ao Tratamento), **NND** (Número Necessário ao Dano) ou **NNL** (Número Necessário para causar Lesão).

III. MEDIDAS DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA E OUTRAS CONSIDERAÇÕES SOBRE ESTATÍSTICA

MEDIDAS DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA

Objetivo → responder qual é a chance de que a associação entre uma exposição e um desfecho se deva ao acaso. Para que uma associação seja válida precisamos nos assegurar de que as seguintes condições foram afastadas:

- Acaso – erro aleatório
- Vieses – erro sistemático
- Confundimento

O Acaso ocorre devido à variação aleatória. As características das pessoas de uma determinada amostra são diferentes daquelas da população da qual a amostra foi tirada. Como qualquer associação entre dois fenômenos tem uma possibilidade de ser devido ao acaso, torna-se necessário mensurar, de forma sistemática e padronizada, qual o grau de certeza de que determinado achado corresponda à realidade. Através de medidas, como o **p** valor e os intervalos de confiança a estatística nos auxiliam a estimar a probabilidade de o acaso (variação aleatória) ser responsável pelos resultados. Embora, a variação aleatória não possa ser totalmente eliminada, os seus efeitos podem ser contornados com o aumento do número de observações.

Os Vieses ou Vícios ou erros sistemáticos são processos que tendem a produzir resultados que se desviam sistematicamente dos valores verdadeiros. A maioria dos vícios são:

- **Vícios de seleção:** ocorrem quando grupos de comparação não são semelhantes em relação a todas as variáveis que determinam o resultado da associação, exceto naquele estudo.
- **Vícios de aferição:** ocorrem quando as variáveis são medidas de um modo sistematicamente diferente entre os grupos de indivíduos.
- O **Confundimento** ocorre quando uma terceira variável (variável confundidora) está associada com a exposição e, independente da exposição, é um fator de risco para a doença.

PROCESSO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DE UM ESTUDO

Existem duas explicações para os resultados encontrados em um estudo:

- a) Um **motivo**, que é a causa da diferença entre os grupos para os quais foi planejada a pesquisa.
- b) O **acaso**, que é a ausência de uma causa para explicar a diferença, sendo esta devido à casualidade ou ao azar.
 - É possível quantificar matematicamente a probabilidade do acaso.
 - O limite do valor da probabilidade a ser utilizado = 5%.
 - Se a probabilidade for maior do que 5% podemos concluir que o acaso é o responsável pela diferença.

Quando buscamos comparar o resultado de uma pesquisa clínica com a verdade, encontraremos quatro situações:

- A *pesquisa positiva* (detecta diferença entre os grupos) *com a verdade positiva* (existe na verdade a diferença): situação em que estaremos acertando;
- A *pesquisa negativa* (não foi detectado diferença entre os grupos) *com a verdade negativa* (não existe verdadeiramente a diferença): situação em que estaremos acertando;
- A *pesquisa positiva com a verdade negativa*: situação em que estaremos errando;
- A *pesquisa negativa com a verdade positiva*: situação em que estaremos errando.

Quadro Síntese

		Verdade	
		Positiva	Negativa
Ensaio	Positivo	Acerto	Erro alfa
Clínico	Negativo	Erro beta	Acerto

Os autores reconhecem duas preocupações na análise dessas quatro situações:

- Quando a pesquisa for positiva (detectou diferença) devemos observar qual é o valor do **erro alfa (erro tipo I, falso-positivo)** para conhecermos qual a probabilidade do acaso ser responsável pela diferença encontrada.
- Quando a pesquisa for negativa (não detectou diferença) devemos observar qual é o valor do **erro beta (erro tipo II, falso-negativo)** para conhecermos qual é a probabilidade do acaso ser responsável pela não diferença.

O ponto central da análise estatística dos resultados de uma pesquisa:

- **“Fazer distinção entre desfechos ou resultados devidos ao acaso ou a uma causa ou motivo”**

Os primeiros passos envolvem a formulação das hipóteses, que em estatística aborda:

- Hipótese Nula (de nulidade), ou H_0 (H zero): afirma que não existe diferença entre os grupos (tratamento ou placebo, teste diagnóstico novo ou padrão-ouro).
- Hipótese Alternativa, ou H_1 (H hum): afirma que os grupos são diferentes. Pode simplesmente afirmar que os grupos são diferentes ou dizer que um grupo é maior (ou melhor) que outro, quando existe justificativa prévia (clínica ou experimental) para esse tipo de expectativa.

Para continuar com a análise, deveremos fixar alguns itens, segundo conhecimentos prévios ou baseados preferencialmente em estudos de revisão sistemática ou metanálise. São eles:

- Erro alfa (erro tipo I) – é a probabilidade de se rejeitar a hipótese nula (afirmando que existe diferença entre os grupos), quando esta é verdadeira (isto é, na realidade não existe essa diferença). Devemos fixar o erro alfa em 5% (0,05).
- Erro beta (erro tipo II) – é a probabilidade de se aceitar a hipótese nula (afirmando que não existe diferença entre os grupos), quando esta é falsa (isto é, na realidade existe diferença). Devemos fixar o erro beta em 10% (0,10). Alguns estudos fixam o erro beta em 20% (0,20).
- Nível de significância estatística – termo utilizado para designar também o valor de alfa.
- Nível de confiança (1 - alfa) – é a confiança que se deposita no teste, isto é, a confiança que se tem, quando se rejeita a hipótese nula, de que a diferença encontrada não se deve ao acaso.
- Poder do Teste (1 - beta) – representa o poder do teste para detectar uma diferença (rejeitar a hipótese nula), quando esta for realmente falsa. Se $\beta = 0,10$ então o pesquisador aceita uma probabilidade de 10% de não encontrar uma associação de uma determinada magnitude de efeito, isto representa um poder

de 0,90, uma probabilidade de 90% de encontrar uma associação dessa magnitude quando de fato essa associação existe.

Observe o seguinte exemplo: imagine que a atividade física na verdade leve a uma redução de 20 mg/dl nos níveis de glicemia de jejum em mulheres diabéticas na população. O investigador coletou amostras de mulheres da população em inúmeras ocasiões, cada vez realizando o mesmo estudo (com as mesmas medidas e o mesmo tamanho de amostra). Assim, em 9 entre 10 estudos o investigador poderia rejeitar a hipótese nula de que a atividade física não tem nenhum efeito na média do nível de glicemia de jejum; isso não significa que o investigador não poderá detectar um efeito menor, como uma redução de 10 mg/dl; significa apenas que terá menos de 90% de chance de fazê-lo.

Em um cenário ideal, alfa e beta seriam zero, eliminando a possibilidade de falso-positivos e falso-negativos. Na prática temos que torná-los o menor possível. Em geral o investigador deverá usar um alfa baixo quando a questão de pesquisa torna importante evitar erros Tipo I (falso-positivos), como ao testar a eficácia de um medicamento que apresenta riscos. Deve-se usar um beta baixo (e uma magnitude de efeito pequena) quando for particularmente importante evitar um erro Tipo II (falso-negativo), como no caso em que se deseja fornecer evidências para garantir à opinião pública que é seguro viver próximo a uma fonte de risco ambiental, por exemplo.

Teste T e Qui-quadrado

Comparação de duas médias

A situação de comparar duas médias pode ser identificada quando desejamos, por exemplo, afirmar se os indivíduos que fraturam o colo do fêmur têm um BMD (Densidade Mineral Óssea) mais baixo do que os indivíduos sem fratura. Se em um estudo identificarmos uma diferença na amostra igual a 0.26 (0.96 - 0.70), deveremos fazer a seguinte pergunta: mas será esta diferença devido a erros aleatórios do processo da amostragem ou devido a uma diferença na população? Da mesma forma que **não esperaríamos** que 100 lançamentos de uma moeda tivessem um resultado **exato** de 50 caras e coroas; ainda que não haja diferenças entre o BMD dos dois grupos, não seria de esperar que as **duas médias da amostra** fossem exatamente iguais.

Vamos então calcular a probabilidade de, numa população onde **não existe diferença** entre os dois grupos, ocorrer uma amostra com uma diferença de 0.26, ou uma diferença maior.

Hipótese nula (H_N): média_{não fraturados} = média_{fraturados}

ou de outra forma,

H_N : média_{não fraturados} - média_{fraturados} = 0

No exemplo que apresentamos, observamos que:

$X_{\text{não fraturados}} - X_{\text{fraturados}} = 0.26$

Utilizando um teste para comparação de médias, obtém-se que a probabilidade de se observar esta diferença na amostra, ou uma superior, **se a hipótese nula for verdadeira**, é menor do que 0.001.

Este teste de comparação de duas médias designa-se de *t-student*, ou simplesmente **teste t**. A razão do nome vem da utilização da distribuição com o mesmo nome, que substitui a distribuição normal no caso de não se conhecer o desvio padrão da população e em vez deste utilizar-se o desvio padrão da amostra.

Para utilizar este teste é necessário assumir duas questões. A primeira é que os dois grupos têm distribuições normais e a segunda é que o desvio padrão dos dois grupos é semelhante.

Depois do teste t, a forma mais básica e comum de análise estatística na literatura médica é o teste do Qui-quadrado da independência de duas variáveis em uma tabela de contingência.

O teste do Qui-quadrado constitui um teste não paramétrico, usado para comparar dados nominais (separáveis em categorias, sem nenhuma ordem especial, como sexo, cor dos cabelos, etc.), sem distribuição normal, cujas variáveis são discretas.

As tabelas de contingência são utilizadas para estudar a relação entre duas variáveis categóricas, descrevendo as frequências das categorias de uma das variáveis relativamente às categorias de outra.

Para testar a hipótese nula de que não existe relação entre as duas variáveis, usamos a seguinte estatística designada de **qui-quadrado (χ^2)**.

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

O = valores observados no estudo.

E = valores esperados para um determinado estudo, dependente do Grau de Liberdade, número de linhas e colunas da tabela e o valor de p desejado. Consultar a tabela de Distribuição de Qui-Quadrado para determinar o valor de Qui-Quadrado esperado.

O qui-quadrado não é mais do que uma comparação dos valores observados na tabela com os valores esperados se não existisse relação entre as duas variáveis, ou seja, se a hipótese nula fosse verdadeira. A partir do qui-quadrado pode-se então calcular a probabilidade de se obter a diferença entre os valores observados e esperados, ou uma diferença superior, se a hipótese nula fosse verdadeira (**valor p**). Como em todos os testes de hipótese, é com base nesta probabilidade que decidimos se rejeitamos ou aceitamos a hipótese nula.

Geralmente, o modelo em tais tabelas é a hipótese nula de que as duas variáveis são independentes uma da outra.

Tabela de distribuição do qui-quadrado (até 5 graus de liberdade)

Graus de Liberdade	Nível de Significância									
	99,5% 0,995	99% 0,99	97,5% 0,975	95% 0,95	90% 0,90	10% 0,10	5% 0,05	2,5% 0,025	1% 0,01	0,5% 0,005
1	-	-	0,001	0,004	0,016	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	0,010	0,020	0,051	0,103	0,211	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597
3	0,072	0,115	0,216	0,352	0,584	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838
4	0,207	0,297	0,484	0,711	1,064	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860
5	0,412	0,554	0,831	1,145	1,610	9,236	11,071	12,833	15,086	16,750

Se o valor do Qui-quadrado é pequeno, o ajuste a hipótese nula é bom. Se, contudo, o valor do Quiquadrado é grande, os dados não se ajustam bem à hipótese. Através das hipóteses calculam-se as frequências esperadas. Para proceder a este teste devemos depois de estabelecidas às hipóteses, escolher o nível de significância.

Calculado o valor, procura-se na tabela de distribuição do qui-quadrado o valor tabelado correspondente ao valor de p, em função dos graus de liberdade no estudo em questão, e para encontrá-lo, utiliza-se a fórmula abaixo:

$$\text{Graus de liberdade (Glib)} = (\text{n}^\circ. \text{Linhas} - 1) \times (\text{n}^\circ. \text{Colunas} - 1)$$

Após encontrar o valor do Qui-quadrado tabelado, compara-se este valor com o calculado.

Interpretação:

Se Qui-quadrado calculado \geq tabelado, rejeita-se a hipótese formulada.

Se Qui-quadrado calculado $<$ tabelado, se aceita a hipótese formulada.

IV. INTERVALO DE CONFIANÇA PARA RR, OR E RP

Nos estudos longitudinais de coorte, caso clínico e ensaios clínicos e nos estudos transversais com poder analítico, em que procedemos a verificação e a identificação dos fatores considerados de risco ou de proteção, determinamos os valores referentes ao RR, OR, RP, RRR, RRA, etc. Entretanto, para que possamos concluir sobre os verdadeiros fatores de risco ou proteção, utilizamos o cálculo do Intervalo de Confiança, como nos exemplos a seguir.

PARA RR

A determinação do intervalo de confiança será realizada através da expressão:

$$\text{I.C. (RR)} = \text{RR} \left[1 \pm \frac{Z}{\sqrt{X^2}} \right]$$

I.C. (RR) = intervalo de confiança do RR;

RR = Risco Relativo;

Z = nível de confiança; comumente utiliza-se a constante;

Z = 1,96 para 95% de confiança; sendo Z = 2,58 para 99% de confiança;

χ^2 = teste não paramétrico de χ^2 (qui-quadrado), obtido na tabela de contingência formada.

Utilizando os dados da **Tabela 7**, temos:

Tab. 7: Incidência de câncer de próstata segundo o hábito de fumar.

FUMANTES	CÂNCER DE PRÓSTATA		
	Sim	Não	Total
SIM	70 (a)	420 (b)	490
NÃO	10 (c)	590 (d)	600
TOTAL	80	1.010	1.090 (N)

$$\text{RR} = \frac{\frac{70}{490}}{\frac{10}{600}} = \frac{70}{490} \times \frac{600}{10} = \frac{420}{49} = 8,6$$

O valor do Risco Relativo (RR) = 8,6

Aplicando-se o teste de χ^2 (qui-quadrado), com

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(ad - bc)^2 \times N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} = \frac{(70 \times 590 - 10 \times 420)^2 \times 1090}{490 \times 600 \times 80 \times 1010} = \\ &= \frac{(41300 - 4200)^2 \times 1090}{294000 \times 80800} = \frac{37100^2 \times 1090}{294000 \times 80800} = 63,16 \end{aligned}$$

$$X^2 = 63,16$$

Adotemos um nível de significância (probabilidade de que uma diferença entre médias ou proporções tenha acontecido pelo acaso) de 5%, com valor de Z = 1,96.

Substituindo-se os valores encontrados, na expressão de IC (RR):

$$\text{I.C. (RR)} = 8,6 \left[1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{63,16}} \right] = 8,6 \left[1 \pm \frac{1,96}{7,95} \right] = 8,6^{1 \pm 0,25}$$

onde temos:

$8,6^{1 - 0,25}$	e	$8,6^{1 + 0,25}$
$8,6^{0,75}$	e	$8,6^{1,25}$
5,02	e	14,73

O Risco Relativo (RR) foi igual a 8,6 e o intervalo de confiança indica que há uma probabilidade de 95% de que o risco relativo (RR) possa variar de 5,02 a 14,73. Este intervalo não incluindo a unidade possibilita concluirmos que tabagismo é fator de risco para câncer de próstata.

Exemplo 1:

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo, em que foram formados dois grupos de indivíduos:

O 1º Grupo formado por 80 indivíduos que realizavam sistematicamente atividades físicas, tais como natação, corridas, entre outras.

O 2º Grupo, composto de 100 indivíduos, que apresentavam vida sedentária, sem nenhuma atividade física.

Nos dois grupos, foi observada a frequência de acidentes vasculares cerebrais, obtendo-se os dados constantes da **Tabela 8**.

Tab. 8: Associação entre atividade física e Acidente Vascular Cerebral (AVC).

SEDENTARISMO	AVC		TOTAL
	SIM	NÃO	
Sim	40	60	100
Não	8	72	80
Total	48	132	180

Cálculos:

$$\chi^2 = 20,45 (P < 0,01)$$

$$\text{O Risco Relativo (RR)} = \frac{\text{Incidência em sedentários}}{\text{Incidência em não sedentários}}$$

$$\frac{\frac{40}{100}}{\frac{8}{80}} = \frac{40}{100} \times \frac{80}{8} = \frac{3200}{800} \text{ RR} = 4,0$$

Há quatro vezes mais chance de ocorrer AVC em indivíduos sedentários do que em indivíduos que praticam atividade física.

Sedentarismo é fator de risco para AVC.

Intervalo de confiança (RR):

$$\text{I.C. (RR)} = \text{RR}^{1 \pm \frac{Z}{\sqrt{\chi^2}}} = 4^{1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{20,45}}} = 4^{1 \pm \frac{1,96}{4,50}} = 4^{1 \pm 0,43}$$

4 ^{0,57}	e	4 ^{1,43}
2,08	e	7,26

Como o referido intervalo não inclui o valor 1 (todos os valores são maiores do que 1), podemos concluir que o sedentarismo se apresenta como fator de risco para AVC.

Exemplo 2:

Foi realizado num projeto comunitário o uso tópico de flúor, em crianças de 6 a 12 anos com o intuito de prevenir a ocorrência de cárie dental.

Utilizando um grupo tratado (aplicação de flúor) composto de 70 crianças, ao término do trabalho experimental, foram identificadas 7 crianças com cárie.

Num outro grupo que não recebeu flúor tópico, no total de 180 crianças de mesma faixa etária, foram observados 60 casos de cárie.

A **Tabela 9** apresenta os referidos dados para avaliação do risco relativo.

Tab. 9: Associação entre uso de flúor tópico e cárie dental.

USO DE FLÚOR	Cárie dental		Total
	Sim	Não	
SIM	7	63	70
NÃO	60	120	180
Total	67	183	250

Cálculos:

$$\chi^2 = 13,98 (P < 0,01)$$

$$\text{RR} = \frac{\frac{7}{70}}{\frac{60}{180}} = \frac{7}{70} \times \frac{180}{60} = \frac{1260}{4200} = \frac{126}{420} \text{ RR} = 0,30$$

Sendo o risco relativo menor do que 1, conclui-se que flúor tópico é fator de proteção para cárie dental.

Intervalo de confiança:

$$\text{I.C. (RR)} = \text{RR}^{1 \pm \frac{Z}{\sqrt{\chi^2}}} = 0,30^{1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{13,98}}} = 0,30^{1 \pm \frac{1,96}{3,7}} = 0,30^{1 \pm 0,53}$$

0,30 ^{1,53}	e	0,30 ^{0,47}
0,16	e	0,46

O intervalo de confiança 0,16 - 0,46 ratifica que o uso de flúor é fator de proteção para cárie, pois não inclui a unidade.

PARA OR

A determinação do intervalo de confiança será realizada através da expressão:

$$\text{I.C. (OR)} = \text{OR}^{1 \pm \frac{Z}{\sqrt{\chi^2}}}$$

- I.C. (OR) = intervalo de confiança de OR;
- OR = Odds ratio = razão dos produtos cruzados;
- Z = nível de confiança com Z = 1,96 (95%) e Z = 2,58 (99%);

χ^2 = teste não paramétrico de χ^2 (qui-quadrado), obtido na tabela de contingência formada.

Utilizamos os dados da **Tabela 10**, a seguir:

Tab. 10: Distribuição dos casos de pneumoconiose e atividade relacionada ao jateamento de areia.

Jateamento de areia	Pneumoconiose		
	Sim	Não	Total
Sim	100 (a)	300 (b)	400
Não	20 (c)	480 (d)	500
Total	120	780	900 ^N

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{100 \times 480}{300 \times 20} = \frac{48}{6} = 8$$

O valor de OR é igual a 8

Aplicando-se o teste de χ^2 (qui-quadrado), com

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} = \frac{(100 \times 480 - 300 \times 20)^2}{400 \times 500 \times 120 \times 780} \times 900$$

$$\chi^2 = \frac{(48000 - 6000)^2 \times 900}{200000 \times 93600} = 84,81 \text{ (P < 0,01)}$$

Adotando-se um nível de significância (probabilidade de que uma diferença entre médias ou proporções tenha acontecido pelo acaso) de 1%, com valor de $Z = 2,58$, tem-se:

Onde:

$8,6^{1-0,28}$	e	$8,6^{1+0,28}$
$8,6^{0,72}$	e	$8,6^{1,28}$
4,47	e	14,32

Verifica-se, portanto, que o intervalo de confiança para $OR = 8$, a um nível de significância de 1%, corresponde aos valores de 4,47 a 14,32.

Tendo em vista que o teste não paramétrico de $\chi^2 = 84,81$, foi considerado significativo ao nível de 1%, concluímos que o jateamento de areia é fator associado à pneumoconiose; através do intervalo de confiança de OR consideramos referendada esta conclusão.

De maneira resumida...

Se eu repetir o estudo várias vezes, sempre acho o mesmo valor de RR, OR ou RP?

Não, os valores podem variar. Por exemplo, no meu estudo o RR foi de 10. Se outras pessoas, ou eu repetir o estudo, podemos achar o RR de 9, 11, 12...

O estudo de quem está correto?

Observe o exemplo:

O estudo X apresentou RR igual a 20 com intervalo de confiança de 95% (10,6 33). O que isto significa?

Significa se eu repetir o estudo 100 vezes, em 95 delas o resultado estará entre 10,6 e 33. É normal acontecer variação um pouco para baixo ou um pouco para cima na repetição do estudo. Por isso existe o intervalo de confiança.

De onde vem o cálculo do Intervalo de Confiança (IC)?

Através do teste do Qui-Quadrado.

Como interpretar esses resultados na prática?

Veja os exemplos:

Estudo 1: RR = 10 (IC 95% 1,1 22,5)

Estudo 2: RR = 10 (IC 95% 9,3 10,8)

Estudo 3: RR = 10 (IC 95% 0,6 42,0)

Em qual estudo não se pode confiar?

Estudo 3, porque o IC foi de 0,6 a 42,0. Isto significa que ora o fator foi protetor (RR pode ser 0,6), ora não teve associação (RR pode ser 1), ora o fator foi de risco (RR pode ser maior que 1). Não dá para confiar neste estudo!!

Qual foi o estudo mais preciso?

O estudo 2, porque o intervalo de confiança teve pouca variação (9,3 10,8).

V. CONCEITOS BÁSICOS APLICADOS AOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

MAGNITUDE – Expressa o tamanho do problema. Representa o número de casos de uma doença ou agravo.

TRANSCENDÊNCIA – Indica a importância do problema para a comunidade. Com relação a medidas de controle e profilaxia, expressa o seu impacto.

VULNERABILIDADE – Indica a capacidade da ação em romper a cadeia epidemiológica da doença ou agravo, em algum dos seus múltiplos elos.

EFICÁCIA – Grau no qual uma intervenção, procedimento, regime ou serviço produz um efeito benéfico sob condições ideais. A eficácia, em linhas gerais, é determinada pelos resultados de um estudo randomizado controlado. A eficácia é expressa em porcentagem (%). A eficácia da vacina antissarampo é de 95%, ou seja, 95% das crianças vacinadas têm proteção contra o sarampo, produzida pela vacina.

EFETIVIDADE – Grau no qual uma intervenção, procedimento, regime ou serviço específico executa o que foi previsto sob condições reais. A efetividade se expressa com relação à eficácia. No caso da vacina contra o sarampo, a efetividade seria 95% de proteção específica nas crianças realmente vacinadas conforme a técnica e as disposições técnicas.

EFICIÊNCIA – É o efeito ou resultado do esforço realizado, expresso sob a forma de recursos e tempo. Refere-se mais como medida de economia, obtenção de maiores resultados com menos dispêndios de recursos.

RISCO – Probabilidade de uma pessoa apresentando características específicas ser atingida por uma determinada doença.

FATOR DE RISCO – Denomina-se fator de risco uma exposição (ex.: hábito de fumar: fumantes vs. não fumantes) ou uma característica (ex.: gênero: masculino v.s feminino) ligada com uma maior frequência de um evento. Nas circunstâncias em que o fator reduz a frequência do evento, ele é comumente denominado de fator de proteção, em lugar de fator de risco. No entanto, um fator pode determinar tanto aumento quanto diminuição de risco, dependendo de qual grupo foi escolhido como o de comparação.

CHANCE – É uma variação randomizada. Diferença entre os resultados de uma amostra na população e o valor verdadeiro ou real obtido a partir da análise dos resultados da população total. Existem métodos estatísticos que estimam a probabilidade de ocorrência da chance a partir das diferenças de resultados.

AMOSTRA – A pessoa que satisfaz o critério de inclusão no estudo e que atualmente está no estudo. É um subgrupo da população.

POPULAÇÃO – Qualquer pessoa que satisfaz o critério de inclusão no estudo, ou seja, grupo de pessoas com a característica definida (ex.: mulheres casadas) ou uma situação específica (ex.: pessoas residentes em um determinado bairro).

VALIDADE INTERNA – A validade interna diz respeito à validação dos resultados do estudo apenas para a amostra considerada, ou seja, para os indivíduos que participaram do estudo (população do estudo). Também está relacionada a ausência de vieses e de confundimento.

VALIDADE EXTERNA – Consiste na capacidade de generalização dos resultados obtidos para uma população exterior ao universo do estudo, ou seja, o escopo para o qual os resultados do estudo podem ser extrapolados.

VIÉS (BIAS) – é um desvio do resultado do estudo, a partir dos valores reais ou verdadeiros. É o erro sistemático na estimativa de um parâmetro (ex.: média, risco relativo, prevalência, etc.), decorrente de problemas no desenho ou na condução de um estudo. O viés pode ocorrer na etapa de seleção dos indivíduos para o estudo ou na informação sobre a exposição ou desfecho. Existem diferentes tipos de vieses em Epidemiologia. Abaixo, iremos descrever os mais comuns:

Viés de seleção: ocorre quando a amostra da população escolhida não é representativa da população exposta ao risco. São tipos de vieses de seleção: viés de autoseleção, viés do traba-

lhador saudável, viés de Berkson, perda seletiva de seguimento, viés de sobrevida seletiva, viés de detecção, viés de temporalidade.

Viés de autoseleção: ocorre quando os indivíduos com maior probabilidade de apresentar a doença são os que mais se oferecem para participar do estudo. Diz respeito às razões específicas que fazem indivíduos contactar investigadores e participar de estudos epidemiológicos mais frequentemente, em função, por exemplo, de publicidade em torno da investigação.

Viés do trabalhador saudável: ocorre quando apenas trabalhadores empregados são elegíveis para um estudo. Em geral, o trabalhador precisa passar por um exame admissional para ser admitido em um emprego; sendo assim, os mais saudáveis costumam ser admitidos e os menos saudáveis dispensados.

Viés de Berkson: refere-se a uma maior probabilidade de hospitalização entre pacientes com mais de uma condição clínica (ex.: exposição e doença), quando comparados aos pacientes com apenas 1 das condições. Ocorre quando tanto a exposição quanto o desfecho aumentam a chance de seleção dos indivíduos para o estudo.

Perda seletiva de seguimento: quando existem perdas no acompanhamento de alguns indivíduos no decorrer de um estudo (coorte, por exemplo) e esses indivíduos apresentam probabilidades diferentes de doença ou de exposição ou de ambos, em comparação aos indivíduos que não foram perdidos.

Viés de sobrevida seletiva: viés que ocorre em estudos que utilizam dados de prevalência (ex.: estudos transversais). Nesses estudos, os dados sobre exposição e doença são obtidos em um único momento no tempo, ou seja, a seleção dos casos prevalentes exclui aqueles que morreram pela doença antes de o estudo ser realizado.

Viés de detecção: ocorre quando os indivíduos que apresentam a exposição ou sintomas associados a ela possuem maior chance de ter a doença detectada, dada a sua maior investigação.

Viés de temporalidade: ocorre quando a doença modifica a exposição em estudo. Ex.: a criança com diarreia modifica a alimentação. Se o pesquisador suspeita de que a diarreia foi provocada pela alimentação, deve investigar os hábitos alimentares anteriores à ocorrência da doença.

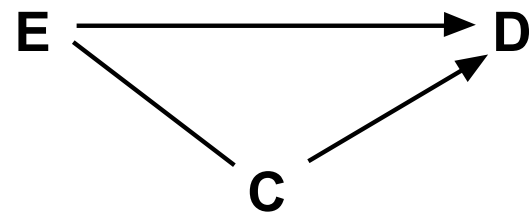
Viés de informação: são desvios dos resultados que decorrem de erros na mensuração ou aferição da exposição ou do desfecho de interesse.

Viés de memória: é um tipo de viés de informação. Ocorre em estudos que dependem de informação retrospectiva. Ex.: em estudos de caso-controle, quando os casos tendem a lembrar com mais detalhes de sua história de doença e exposições pregressas do que os controles.

CONFUNDIMENTO - a situação de confundimento (*confounding*) resulta de uma falta de comparabilidade entre os grupos de expostos e não expostos em relação ao risco de contrair a doença. Não apenas a exposição influencia o risco de ter a doença, mas existem outros fatores (fatores de confundimento), presentes tanto nos expostos quanto nos não expostos, que influenciam o status da doença e que estão relacionados com a exposição, por isso, provocam o confundimento.

Fator de confundimento: É o fator que, associado a outro restritamente, distorce ou confunde o efeito da exposição. Para conhecê-lo melhor e isolá-lo, torna-se necessário estratificar a análise.

Sendo assim, são 3 as propriedades básicas para se considerar a existência de um fator de confundimento, veja o esquema abaixo:



- 1- Deve ser um fator de risco para a doença, entre os não expostos;
- 2- Deve estar associado com a exposição;
- 3- Não deve ser variável intermediária na relação causal entre a exposição e o desfecho analisados e nem ser uma consequência do desfecho.

SAIBA MAIS...

MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL:

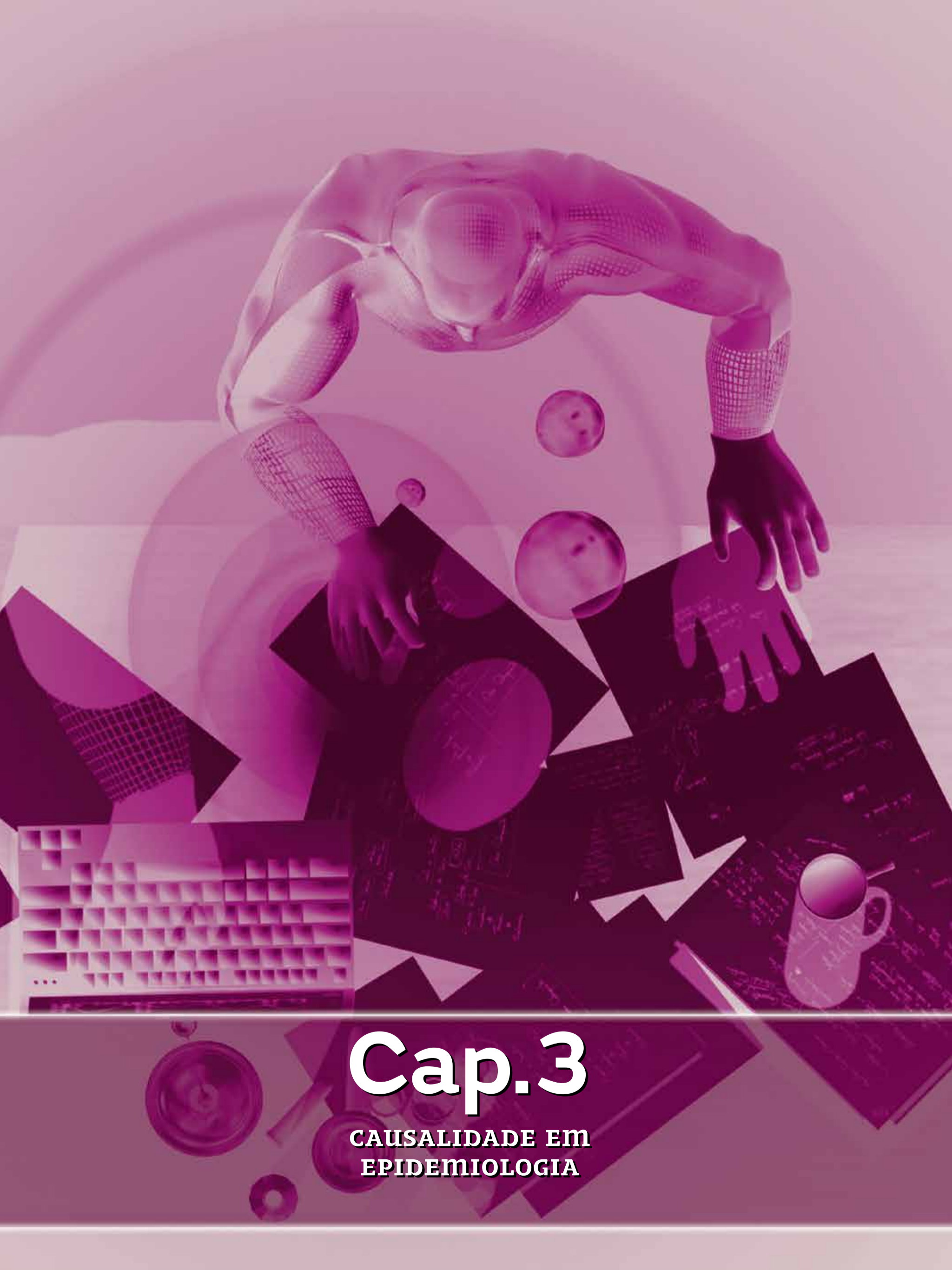
Mostram quais são os valores que estão no centro da amostra. As mais utilizadas são:

Mediana: é a medida que está no centro da amostra, dividindo os valores 50% maiores dos 50% menores;

Moda: é o valor que mais aparece na amostra;

Média: é a média aritmética dos valores encontrados. Soma todos os valores da amostra e divide pela quantidade da amostra.

	Vantagens	Limitações
Média	Reflete todos os valores da amostra. Possui propriedades matemáticas definidas.	É influenciada por valores extremos.
Mediana	Menos sensível a valores extremos que a média.	Mais difícil de ser determinada para grande quantidade de dados.
Moda	Representa um valor típico.	Não tem função em termos de cálculo



Cap.3

**CAUSALIDADE EM
EPIDEMIOLOGIA**

CAUSALIDADE EM EPIDEMIOLOGIA

I. TIPOS DE ASSOCIAÇÕES EM EPIDEMIOLOGIA

Identificar relações causais tem importância fundamental. Essa descoberta pode indicar pontos-chave em que a cadeia de produção da doença poderá ser interrompida. Por outro lado, é importante não rotular de causal uma associação que não seja, pois isso poderia levar a iniciar uma série de infrutíferas tentativas de prevenção, desviando a atenção de outras vias mais proveitosas. Portanto, antes que uma associação seja identificada como causal, todas as explicações alternativas devem ser consideradas.

Exemplo: admita-se que, anualmente, uma determinada proporção da população desenvolve determinada doença. Se não houver nenhuma diferença de risco entre os vários subgrupos da população, é de se esperar que uma proporção essencialmente idêntica de cada subgrupo apresentará a doença em um dado período de tempo. Todavia, se em um subgrupo se verificar uma proporção mais elevada de doença, não se deve concluir de imediato que existe uma relação causal entre qualquer um fator desse subgrupo e a doença.

A primeira pergunta a se fazer é: *a diferença na frequência da doença entre os grupos é estatisticamente significativa?*

Se a resposta for **sim**, diz-se que existe uma associação estatística, que pode ser positiva ou negativa. Será positiva se a proporção dos indivíduos que apresentam simultaneamente o fato e a doença for maior do que o esperado e será negativa se essa proporção for menor. Se a resposta for **não**, o problema pode ser abandonado ou reexaminado com o uso de uma amostra maior.

Também é importante averiguar se o subgrupo com uma taxa de doença elevada ou baixa tem quaisquer outras características (por exemplo, a distribuição etária), além da estudada, que possam influenciar aquela taxa. Se houver, métodos de análise podem ser empregados a fim de identificar e neutralizar esses fatores.

Suponha-se então que se demonstrou a existência de uma associação estatística entre um fator e uma doença em grupos que são semelhantes, ou cujas diferenças foram anuladas por ajustamento. Tal associação pode ser de três tipos:

- **Artificial (ou espúria);**
- **Indireta;**
- **Causal.**

1. ASSOCIAÇÃO ARTIFICIAL (ESPÚRIA)

Trata-se de uma associação falsa que resulta do acaso ou de algum viés no método do estudo. Uma das implicações da teoria da decisão baseada em critérios de probabilidade é a de que, numa determinada proporção dos inquiridos, será considerado estatisticamente significativo um resultado que, na realidade, representa apenas uma flutuação ocasional (o chamado erro tipo I ou falso-positivo). Para evitar ser levado erradamente à aceitação prematura de uma associação, deve-se tentar **confirmar** qualquer resultado positivo repetindo o exame. Deve-se suspeitar que uma associação é espúria *se ela não for confirmada em novos inquiridos*.

Uma associação artificial também pode surgir em consequência a vieses originados em defeitos do planejamento do inquirido, dos métodos utilizados para a coleta de dados ou do modo como a população do estudo foi selecionada. Os vieses causados por defeitos do planejamento dos inquiridos são difíceis de detectar e emendar durante a análise dos resultados e, portanto, é necessário muito cuidado durante a fase de planejamento de qualquer estudo. Vieses resultantes da incapacidade de controlar/anular fatores de confusão importantes também podem surgir.

Portanto, sempre que se encontrar uma associação estatisticamente significativa, ela deve ser investigada cuidadosamente para ter certeza de que ela não pode ser atribuída a qualquer artifício ou viés.

Exemplo (viés resultante de um defeito de método):

Suponha-se que será realizado um inquirido para verificar se uma dada doença está associada à ingestão de álcool. Se um entrevistador soubesse que estava atendendo um caso (isto é, uma pessoa com a doença X) ou uma testemunha (controle) e acreditasse na hipótese que liga o álcool e a doença, ele poderia insistir mais na busca de uma história de bebida em um caso do que em uma testemunha (controle). Mesmo que se queira evitar esta situação obrigando o entrevistador a seguir um questionário fixo, podem verificar-se diferenças sutis na expressão facial ou tom de voz que influenciem as respostas. A solução para este tipo de problema é manter o entrevistador na ignorância de o seu entrevistado ser um caso ou uma testemunha (entrevista cega).

Outra fonte de viés é a seleção da população do estudo. Em um estudo de caso-controle, a seleção dos controles pode facilmente constituir uma fonte de viés, especialmente se con-

sistirem de doentes que frequentam qualquer estabelecimento clínico para tratamento de uma doença diferente da qual vai ser estudada. Quando isso se verifica, pode haver características particulares no grupo controle que não estariam presentes se ele fosse verdadeiramente representativo da população.

Exemplo (importância da seleção do grupo controle):

Num estudo sobre o papel das experiências de sociabilização precoce e do ambiente intrafamiliar no desenvolvimento de doença mental em crianças (Oleinick et. al., 1996), foram selecionados dois controles para cada caso observado em uma clínica psiquiátrica. Um deles era um controle hospitalar, uma criança assistida no serviço de pediatria ou oftalmologia (refração), ou operada de apendicectomia ou amigdalectomia durante o mesmo período. O outro era um controle populacional, selecionado entre alunos das escolas públicas de Baltimore. Os casos mostraram consistentemente mais sintomas e problemas de comportamento do que os controles. Todavia, os dois grupos de controle diferiram em certo número de fatores. Por exemplo, os controles hospitalares tinham mais temores, problemas de temperamento e pesadelos mais frequentes do que os controles populacionais. Os controles hospitalares eram também suscetíveis a possíveis fatores etiológicos, tais como a frequência no rompimento das relações conjugais entre os pais e a separação entre o pai e a criança. Esse fato não surpreende se for considerado que os problemas emocionais podem conduzir a hospitalizações e a vários tipos de intervenções cirúrgicas. Se apenas os controles hospitalares tivessem sido utilizados no estudo, os resultados teriam sido enganadores. As diferenças entre casos e controles teriam sido subestimadas. Em outra situação, quando se dispõe de mais informações médicas sobre os casos do que sobre os controles, o contrário pode ocorrer, ou seja, essas diferenças podem ser superestimadas.

2. ASSOCIAÇÃO NÃO CAUSAL (INDIRETA)

Associação não causal (indireta) significa que um fator e uma doença estão associados apenas porque ambos estão relacionados com alguma condição subjacente comum. A modificação de um fator indiretamente associado não produzirá modificação da frequência da doença, a menos que essa mudança afete também a condição comum. Muitas associações que à primeira vista pareciam de natureza causal, depois de convenientemente estudadas revelaram-se associações indiretas.

Exemplo:

A altitude e a cólera. Ao estudar as estatísticas da cólera na Inglaterra no século XIX, William Farr notou uma relação inversa entre altitude (acima do Tâmesis) e as mortes por cólera.

Interpretou o fato como um apoio a então popular teoria de que os miasmas (isto é, mau ar) eram os responsáveis pela doença. De acordo com esta teoria, deveria-se esperar taxas elevadas de cólera em zonas de baixa altitude, porque aí o ar é mais perigoso e, pelo contrário, taxas baixas em regiões de ar puro. Na verdade, a mortalidade observada esteve notavelmente perto da prevista com base na teoria dos miasmas. No entanto, de acordo com os conhecimentos atuais, as taxas de mortalidade por cólera eram altas nas áreas de ar fétido porque se tratava de áreas de baixa altitude onde as águas eram também menos puras. Era a impureza das águas e não o ar fétido que provocava a elevada taxa de mortalidade por cólera.

Sem as condições artificiais de uma experiência rigorosamente controlada, não é fácil determinar a existência de uma relação causal. Na vida real é fácil que qualquer relação seja obscurecida por um grande número de fatores de confusão. Dado que as decisões sobre causalidade têm consequências práticas de largo alcance, é necessário dispor de um conjunto rigoroso de critérios para avaliação das indicações sobre causalidade.

3. ASSOCIAÇÃO CAUSAL

Apesar de o termo “causal” fazer parte do vocabulário diário, ele é, realmente, difícil de definir. Ao longo dos tempos, filósofos diferentes atribuíram diferentes significados ao termo. Estas diferenças filosóficas tiveram consequências práticas sobre a formulação de critérios para a determinação da causalidade.

Define-se causa dizendo que A causa B se, e apenas se:

- A antecede B,
- Modificação em A está correlacionada com modificação em B e
- Esta correlação não é ela própria a consequência de tanto A como B estarem correlacionados com qualquer antecedente C.

Nos fins do século XIX, depois de ter sido estabelecida a importância das bactérias como causa de doença, foi definido um conjunto de regras conhecido por “postulados de Koch”. Estes postulados representavam uma tentativa de estabelecimento de critérios para determinar relações causais em relação a uma classe de agentes, os microrganismos. Estas regras, tal como foram traduzidas por Susser (1973), requerem o cumprimento das seguintes condições, antes que um organismo seja aceito como o agente de uma doença.

“... primeiro, o organismo é sempre encontrado na doença, de acordo com as lesões e estado clínico observado; segundo, o organismo não é encontrado em nenhuma outra doença; terceiro, o organismo isolado de um indivíduo com a doença e cultivado durante várias gerações reproduz a doença (em um animal experimental susceptível)... Mesmo

quando uma doença infecciosa não possa ser transmitida a animais, a presença “regular” e “exclusiva” do organismo prova a existência de uma relação causal”.

Assim a satisfação dos primeiros dois postulados era considerada prova suficiente de uma associação causal.

Depois de um exame atento, estes postulados tornam-se menos úteis do que seria de esperar. Mesmo que os três postulados estejam cumpridos, os estudos em animais fornecem apenas uma evidência indireta de que o organismo pode ser introduzido e propagar-se no homem. Além disso, a existência de infecções inaparentes interfere com uma relação biunívoca entre a presença do organismo e a existência de doença. O fato de não fazerem referência à necessidade de um grupo testemunha ou de comparação é uma limitação adicional importante dos postulados.

II. CRITÉRIOS DE BRADFORD HILL

Os seguintes critérios formais são largamente usados em Epidemiologia para avaliar a probabilidade de que uma associação seja causal. São eles:

1. SEQUÊNCIA CRONOLÓGICA

Este critério, também conhecido como temporalidade, se refere ao fato de que a exposição ao fator de risco deve anteceder o aparecimento da doença e ser compatível com o respectivo período de incubação ou latência. **É o critério mais importante.**

2. FORÇA DA ASSOCIAÇÃO

A incidência da doença deve ser significativamente mais elevada nos indivíduos expostos do que nos não expostos; esta relação é expressa, habitualmente, pelo Risco Relativo (RR) ou pelo “*Odds Ratio*” (OR): quanto maior for a magnitude dessas medidas de associação, maior a probabilidade de que haja relação causal entre exposição e doença.

3. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA

Este critério se refere à evidência de associação entre a intensidade (ou duração) da exposição e a ocorrência da doença, ou seja, quanto maior o gradiente de exposição, maior a probabilidade de adoecer. A presença deste critério, também denominado gradiente dose-resposta, fala a favor de uma associação causal.

4. CONSISTÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO

Os resultados devem ser confirmados por diferentes pesquisadores, usando diferentes métodos, em diferentes populações.

5. PLAUSIBILIDADE DA ASSOCIAÇÃO

Há evidências adicionais de relação causal se os fatos novos enquadram-se, coerentemente, no conhecimento existente sobre a matéria – por exemplo, em termos de história natural da doença. Segundo esses conhecimentos, existe plausibilidade na associação que está sendo testada?

6. ANALOGIA COM OUTRAS SITUAÇÕES

Se há antecedentes, na literatura, que permitam estabelecer causalidade (ex.: caso de um dado vírus ser capaz de produzir câncer), está justificado que, em outras situações assemelhadas, o mesmo evento pode acontecer: ou seja, que outros tipos de vírus também causem câncer.

7. ESPECIFICIDADE DA ASSOCIAÇÃO

Este critério informa o quanto da presença da exposição pode ser usado para prever a ocorrência da doença; se a exposição ao fator de risco pode ser isolada das outras exposições e ser capaz de produzir mudanças na incidência da doença.

8. COERÊNCIA

É satisfeito quando a associação encontrada não entra em conflito com o que é conhecido sobre a história natural e a biologia da doença. Combina aspectos dos critérios de consistência e plausibilidade.

9. EVIDÊNCIA EXPERIMENTAL

Poder de experimentação, ou seja, realizar experimentos em animais e/ou humanos na avaliação da causalidade. A obtenção dessa evidência é raramente disponível em estudos envolvendo populações humanas, devido, principalmente, a questões éticas.

ATENÇÃO! Classicamente, os critérios de Hill citados na literatura são os sete primeiros mostrados anteriormente. Porém, na verdade, os critérios originais que datam de 1965 são **NOVE**. Não esquecer da existência dos critérios **coerência e evidência experimental**.

III. UM PROBLEMA ESPECÍFICO: TABAGISMO E CÂNCER DE PULMÃO

Vamos aplicar os critérios de Hill a um problema específico, a natureza da relação entre o hábito de fumar e a ocorrência de câncer de pulmão. Selecionamos dados de três estudos prospectivos sobre o tema. Os **Quadros 1 e 2** resumem esses dados.

Aplicando os critérios, temos:

Força da Associação – Os **Quadros** mostram que, nos três estudos, as taxas de mortalidade por Ca de pulmão foram maiores nos fumantes que nos não fumantes. O índice comparativo para os grandes fumantes foi de aproximadamente 20 para 1 em dois estudos e 40 para 1 no terceiro.

Relação Dose-Resposta – Existe, além disso, uma relação dose-efeito: as taxas de mortalidade por Ca de pulmão aumentam com os sucessivos acréscimos na quantidade de cigarros fumada. Este critério está, portanto, presente nesta associação.

Consistência da Associação – A associação entre o fumo do cigarro e o Ca de pulmão foi verificada em vários países entre diversos grupos estudados. Mas, ainda, essa associação foi demonstrada em estudos que obedeceram a diferentes métodos, estudos retrospectivos e prospectivos. Nos estudos retrospectivos, os doentes com Ca de pulmão e testemunhas foram identificados e comparados segundo a história do hábito de fumar. Nos estudos prospectivos (**Quadros 1 e 2**), as pessoas foram classificadas segundo o hábito de fumar e seguidas então para observar a ocorrência do Ca de pulmão e outras doenças. Estes vários estudos foram concordantes, não apenas em relação à existência de uma associação, mas também, em geral, no que respeitava à importância e graduação do efeito.

Sequência Cronológica – Este critério também está satisfeito pelos fatos conhecidos sobre os cigarros. O Ca de pulmão tende a desenvolver-se em uma idade tardia, muitos anos depois do início do hábito de fumar, o que é compatível com o conhecido longo período de latência característico da carcinogênese.

No estudo de Hammond e Horn (**Quadro 3**) encontra-se outro tipo de prova temporal. Quer para os pequenos quer para os grandes fumantes (isto é, menos e mais de um maço por dia, respectivamente) a taxa de mortalidade por Ca de pulmão diminui com o aumento do tempo que estiveram sem fumar. A taxa para os grandes fumantes permanece elevada anos após abandonarem o fumo, mas está apreciavelmente reduzida em comparação com a taxa daqueles que continuam a fumar.

Especificidade da Associação – A maior parte da controvérsia sobre a hipótese cigarro e Ca de pulmão centrou-se neste critério. Um estatístico, Berkson (1958), citou o largo espectro de doenças associadas ao hábito de fumar como uma prova contra o papel causal do tabagismo no Ca de pulmão (**Quadro 4**).

Hoje, esse argumento é insustentável. É verdade que o fumar está associado a muitas doenças além do Ca de pulmão. Isso não surpreende, pois o fumo do tabaco é uma substância complexa que contém não apenas benzopireno e outros conhecidos carcinógenos, mas também nicotina, partículas diversas, monóxido de carbono e outros ingredientes. É natural que seus diversos componentes se relacionem independentemente com diversos estados patológicos. Além disso, há especificidade na força da associação, como se vê no **Quadro 4**. Para o Ca de pulmão, a diferença entre as taxas de mortalidade dos fumantes e não fumantes excede francamente a que se verifica em qualquer outra condição. A relação é no Ca de pulmão de cerca de 10 para 1, enquanto na doença coronária, por exemplo, é de 1,7 para 1.

Quadro 1: Ca de pulmão e índices de mortalidade em fumantes habituais de cigarros*, segundo a quantidade fumada, em três estudos**.

	Doll e Hill (1956)	Hammond e Horn (1955)	Dorn (1958)
Tipo de Indivíduos	Médicos Ingleses	Homens (EUA-9 estados)	Veteranos (EUA)
Nº de Indivíduos	34.000	188.000	248.000
Idades	35-75	50-69	30-75
Meses de Observação	120	44	78

*Foram excluídas pessoas que fumavam cachimbo ou charutos, além de cigarros.

**Adaptado de "Smoking and Health", 1964 (pp.83,164)

Quadro 2: Índices comparativos de mortalidade.

	Doll e Hill (1956)	Hammond e Horn (1955)	Dorn (1958)
Não Fumantes	1,0	1,0	1,0
Fumantes < 10/dia	4,4	5,8	5,2
10 a 20/dia	10,8	7,3	9,4
21 a 39/dia	43,7	15,9	18,1
40 e mais/dia	-	21,7	23,3

Quadro 3: Mortalidade por câncer de pulmão segundo hábito de fumar e tempo de uso do fumo (Hammond e Horn).

Taxa de Mortalidade ajustada por idade / 100.000		
	Menos de 1 maço/dia	1 ou mais maços/dia
Ainda fumando em 1952	57,6	157,1
Deixaram de fumar há 1 ano	56,1	198,0
Deixaram de fumar entre 1 e 10 anos	35,5	77,6
Deixaram de fumar há mais de 10 anos	8,3	60,5

Quadro 4: Resultados de sete estudos sobre causa de morte e hábito de fumar. Índice comparativo (Fumante/Não Fumante – F/NF).

Causas de Morte	Índice F/NF	Causas de Morte	Índice F/NF
Ca de Pulmão	10,8	Ca. de Pulmão	1,9
Bronquite/Enfisema	6,1	Dç. Art. Coronar.	1,7
Ca de Laringe	5,4	Arteriosclerose	1,5
Ca de Esôfago	4,1	Ca. de Reto	1,0
Úlcera Gastroduodenal	2,8	Todas as Causas	1,7

Em relação à especificidade, duas outras observações devem ser comentadas: (1) nem todo fumante desenvolve o Ca de pulmão; (2) nem todos os que desenvolvem este tipo de Ca são fumantes. O primeiro aparente paradoxo está relacionado com a natureza multifatorial da doença. Pode bem suceder que haja outros fatores ainda não identificados que tenham de estar presentes, conjuntamente com o fumo, para que se desenvolva o Ca de pulmão. No que respeita ao Ca de pulmão em não fumantes, sabe-se que, além de fumar, há outros fatores que aumentam o risco do Ca de pulmão, incluindo a exposição ocupacional aos cromados, amianto, níquel, clorometoximetano e, possivelmente, a exposição à poluição atmosférica. Portanto, os desvios à regra da relação entre o fumo do cigarro e o Ca de pulmão não podem ser invocados para afastar uma relação causal.

Coerência com os conhecimentos existentes (Plausibilidade) – Este critério está amplamente satisfeito no caso do fumo do cigarro. Em primeiro lugar, o fumo do cigarro, como se referiu, contém vários carcinógenos. A inalação leva o fumo quente aos pulmões, pondo esses carcinógenos em contato íntimo com os tecidos. Em segundo lugar a evolução temporal no Ca de pulmão é consistente com o que se sabe sobre o consumo de cigarros pela população. O aumento do consumo de cigarros antecedeu cerca de 30 anos o aumento nas taxas de mortalidade por Ca de pulmão. As diferenças homem-mulher na evolução das taxas de mortalidade por Ca de pulmão estão também de acordo com o fato de as mulheres, só mais recentemente, terem adotado o hábito de fumar. As taxas de mortalidade aumentaram primeiro nos homens, mas, atualmente, crescem relativamente mais depressa nas mulheres.

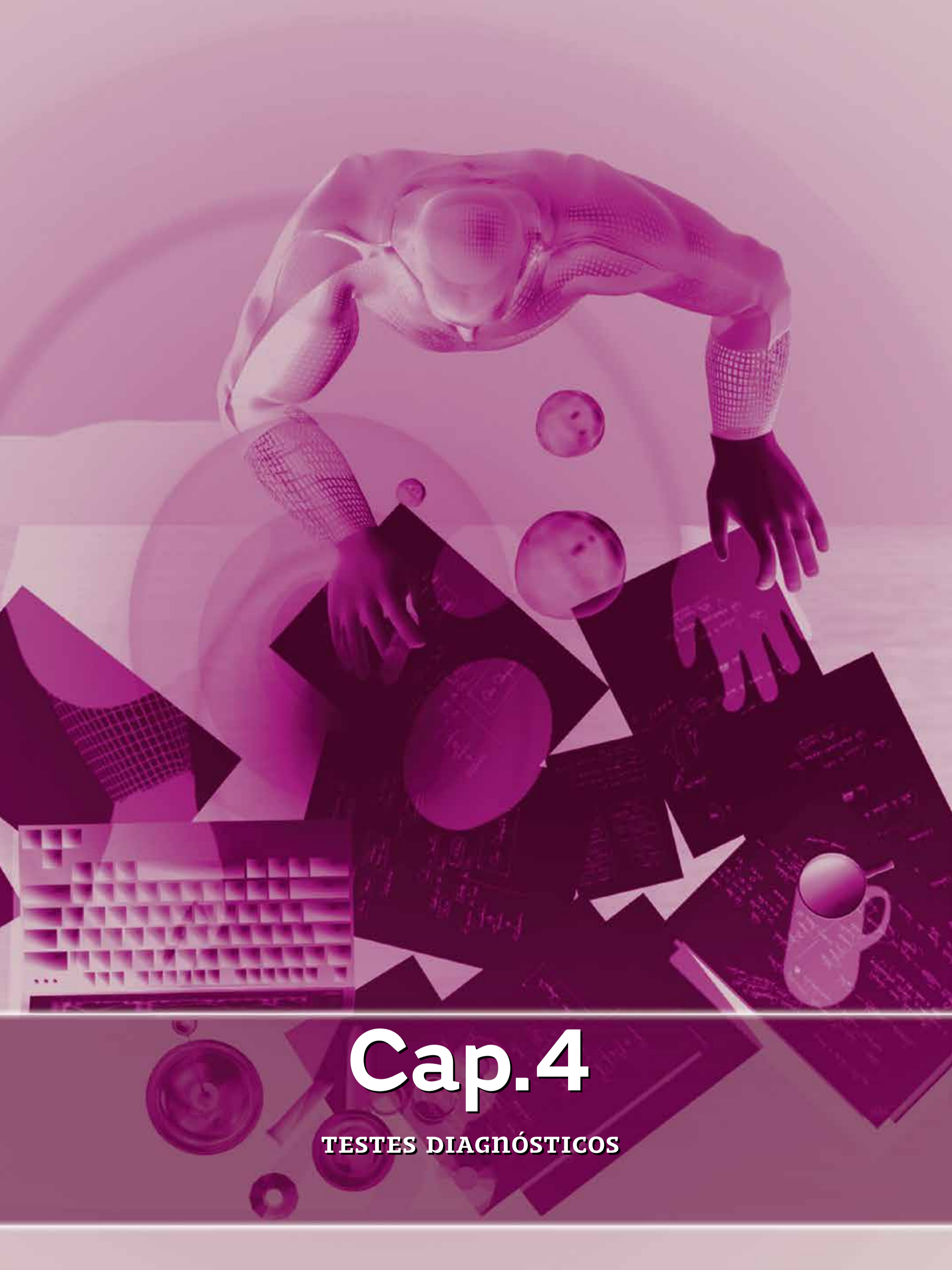
Finalmente, há coerência no que respeita às manifestações anatômicas das alterações tissulares. Em extensos estudos anatômicos, iden-

tificaram alterações epiteliais (perda de cílios, aumento no número de camadas celulares e presença de células atípicas) na árvore traqueobrônquica dos fumantes; estas alterações surgiam em muito menos extensão nos não fumantes. Uma série de ex-fumantes apresentou alterações epiteliais de extensão intermédia entre as dos fumantes e não fumantes.

A evidência anatômica inclui a indução de tumores pulmonares semelhantes aos do homem em cães “beagle” treinados a fumar através de tubos de traqueotomia e em hamsters e ratos tratados com instilações intratraqueais de condensados de fumo de cigarro.

Em conclusão, associação entre o fumo do cigarro e a ocorrência do Ca de pulmão obedece a todos os critérios propostos. No entanto, devemos também perguntar se existe uma hipótese alternativa para explicar estas observações. Pode-se afastar a possibilidade de se tratar de uma relação espúria com base na existência de uma evidência maciça e realmente constante. A associação não parece ser um artifício. Poderia ser explicada por uma associação indireta? Haveria um fator comum subjacente, quer ao hábito de fumar (cigarros), quer ao Ca de pulmão, que possa produzir os resultados observados? Os que se opuseram à hipótese do cigarro adotaram esta posição. Eles admitiram a existência de diferenças constitucionais entre fumantes e não fumantes para explicar estes efeitos aparentes do hábito de fumar cigarros...

Como já se referiu à única forma indiscutível de resolver este assunto seria analisar o efeito do fumo dos cigarros através de um estudo experimental com seres humanos. Como isso é impossível, não se pode negar a hipótese constitucional. No entanto o peso das provas a favor do papel causal dos cigarros é tão grande que a maioria dos cientistas as consideram totalmente convincentes.



Cap.4

TESTES DIAGNÓSTICOS

TESTES DIAGNÓSTICOS

*As aparências para a mente são de quatro tipos.
As coisas ou são o que parecem ser;
ou não são, e nem parecem ser;
ou são, e não parecem ser;
ou não são, mesmo assim parecem ser.
Identificar corretamente todos estes casos
é a tarefa do homem sábio.”*

Epictetus - Século II D.C.

I. INTRODUÇÃO

Um teste diagnóstico comumente se refere aos exames realizados em laboratório, como o hemograma completo, a bioquímica do sangue ou do líquido, etc. No entanto, também pode se referir a um exame de raios X ou a um conjunto de sinais e sintomas de uma doença. Os critérios diagnósticos da febre reumática, como artrite, cardite e coreia, são um exemplo de teste diagnóstico. Os achados de hemoptise e perda ponderal em um fumante podem ser considerados um teste diagnóstico para câncer de pulmão.

Estabelecer um diagnóstico é um processo complexo. Dependendo do que se quer investigar, há testes tradicionalmente aplicados, que fornecem resultados bastante precisos. Existem diferentes formas de se diagnosticar as mais variadas doenças. Quando um profissional de saúde deseja realizar um diagnóstico, deve dar importância à precisão do resultado do teste diagnóstico, ou seja, o seu nível de acerto deve ser idealmente o mais elevado possível, registrando positivo quando positivo e negativo quando negativo.

Alguns testes, por serem mais sofisticados e custosos, não são acessíveis a todos os locais e profissionais de saúde. Muitas vezes dependemos dos testes diagnósticos que estão disponíveis e que são aceitáveis para o indivíduo. Esses testes podem ser menos eficazes que os chamados testes de referência ou teste padrão, que são os de maior precisão para o diagnóstico de determinada doença, tais como exames de biópsia, exames citológicos ou anatomopatológicos. A escolha do teste mais adequado deve se basear, portanto, naquele que for mais preciso, dentre os testes disponíveis.

O intuito deste capítulo é mostrar que é possível identificar um teste diagnóstico que apresente um grau de precisão considerável, através de sua comparação com o teste de referência ou teste padrão (*gold standard*), para o diagnóstico de uma dada doença.

II. PROPRIEDADES DOS TESTES DIAGNÓSTICOS

Os conceitos que serão descritos abaixo consistem em propriedades dos testes diagnósticos, importantes na verificação de sua precisão e correta aplicação.

1. SENSIBILIDADE

Sensibilidade: capacidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiros positivos, nos indivíduos verdadeiramente doentes.

Quando um teste é sensível, raramente deixa de encontrar pessoas com a doença (baixo índice de falso-negativos). Mas está sujeito a encontrar **falso-positivos**, ou seja, indivíduos com teste positivo, mas que não apresentam a doença.

Utilizamos um teste mais sensível possível quando:

- 1 - A doença é grave (e não pode passar despercebida);
- 2 - A doença é tratável (existe chance de cura);
- 3 - Os resultados errados (falsos) não provocam traumas psicológico, econômico ou social para o indivíduo;
- 4 - Triagem em bancos de sangue;
- 5 - Outras triagens diagnósticas.

2. ESPECIFICIDADE

Especificidade: capacidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiros negativos, nos indivíduos verdadeiramente não doentes.

Quando um teste é específico, raramente cometerá o erro de dizer que os não doentes (sadios) são doentes (baixo índice de falso-positivos). Mas está sujeito a encontrar **falso-negativos**, ou seja, indivíduos com teste negativo, mas que apresentam a doença.

Utilizamos um teste mais específico possível quando:

- 1 - A doença é importante, mas difícil de tratar ou incurável;
- 2 - O fato de saber que não se tem a doença possui importância sanitária e psicológica;
- 3 - Os resultados positivos errados podem provocar traumas psicológicos, econômicos ou sociais;
- 4 - O objetivo é a confirmação do diagnóstico.

3. VALORES PREDITIVOS

É o valor preditivo do teste, ou seja, sua capacidade de prever a doença ou a ausência dela, a partir de seus resultados positivos e negativos,

respectivamente. Sendo assim, o valor preditivo pode ser positivo ou negativo. As suas interpretações podem ser obtidas nas seguintes perguntas:

Dado que o teste diagnóstico foi positivo, qual é a probabilidade de se ter a doença? – VALOR PREDITIVO POSITIVO.

Dado que o teste diagnóstico foi negativo, qual é a probabilidade de não se ter a doença? – VALOR PREDITIVO NEGATIVO.

Valor Preditivo (+): proporção de indivíduos verdadeiramente positivos (doentes), entre aqueles com diagnóstico positivo realizado pelo teste.

Valor Preditivo (-): proporção de indivíduos verdadeiramente negativos (não doentes), entre aqueles com diagnóstico negativo realizado pelo teste.

SAIBA MAIS...

Os valores preditivos são também chamados de *probabilidade pós-teste*, ou seja, a probabilidade de se ter ou não a doença, após o resultado de teste. Neste caso:

Probabilidade pós-teste positiva (ter a doença confirmada pelo teste) é o **valor preditivo positivo**;

Probabilidade pós-teste negativa (ter a doença afastada pelo teste) é o **valor preditivo negativo**;

Probabilidade pré-teste (ter a doença antes da realização do teste): é a própria **prevalência** da doença na população.

Os valores preditivos de um teste podem sofrer variações, dependendo, além da sensibilidade e da especificidade do teste, da **prevalência** da doença na população. **ATENÇÃO: A sensibilidade e a especificidade do teste não são influenciadas pela prevalência.**

Quanto menor for a prevalência da doença, menor será o valor preditivo positivo e maior valor preditivo negativo. Quanto maior for a prevalência, maior será o valor preditivo positivo e menor o valor preditivo negativo.

Exemplo: numa situação de baixa prevalência, mesmo um teste muito específico irá produzir muitos resultados falso-positivos, devido ao elevado número de indivíduos sadios na coletividade. Em situações de alta prevalência, é esperado um número maior de resultados falso-negativos, ainda que seja aplicado um teste com boa sensibilidade.

Resumindo:

Maior prevalência → maior o VPP e menor VPN

Menor prevalência → menor o VPP e maior o VPN

A sensibilidade e a especificidade de um exame não se alteram com a prevalência

4. ACURÁCIA

A **acurácia** é a proporção de acertos, ou seja, o total de verdadeiramente positivos e verdadeiramente negativos, em relação à amostra estudada.

Desejaremos uma elevada acurácia do teste quando:

1 - A doença é importante, mas curável.

2 - Há possibilidade de consequências graves na identificação de falso-positivos e falso-negativos.

MÉTODOS DE CÁLCULO

Diante dos conceitos apresentados sobre as propriedades dos testes diagnósticos, iremos demonstrar como estas são calculadas em Epidemiologia. Para isso, consideremos a disposição dos dados na **Tabela 1** (resultado de um teste diagnóstico vs. ocorrência da doença).

Tab. 1: Relação do teste diagnóstico e avaliação da doença (positivo-negativo).

TESTE	DOENÇA		
	Presente	Ausente	Total
POSITIVO	a (VP)	b (FP)	a + b
NEGATIVO	c (FN)	d (VN)	c + d
TOTAL	a + c	b + d	a + b + c + d = N

a – verdadeiros positivos

c – falsos-negativos

b – falsos-positivos

d – verdadeiros negativos

A partir da **Tabela 1**, calculamos as propriedades da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidade} &= a / (a + c) = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN}) \\ \text{Especificidade} &= d / (b + d) = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP}) \\ \text{Valor Preditivo (+)} &= a / (a + b) = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP}) \\ \text{Valor Preditivo (-)} &= d / (c + d) = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN}) \\ \text{Acurácia} &= (a + d) / N = (\text{VP} + \text{VN}) / N \end{aligned}$$

VP – verdadeiros positivos; VN – verdadeiros negativos; FP – falso-positivos; FN – falso-negativos.

Exemplo 1: Uma amostra de 150 indivíduos foi avaliada quanto ao diagnóstico de faringite através da cultura, sendo que 38 foram considerados positivos e 112 negativos. Utilizamos o meio de cultura como teste *padrão-ouro* (teste que servirá como referência na avaliação do teste diagnóstico sob estudo). Na avaliação feita por exame clínico, 102 foram considerados positivos e 48 como negativos (**Tabela 2**).

Qual é a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e a acurácia do exame clínico?

As propriedades do teste diagnóstico podem ser calculadas da seguinte maneira:

Tab. 2: Diagnóstico de faringite por meio de cultura e exame clínico.

Exame Clínico	MEIO DE CULTURA		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	8 (a)	94 (b)	102
Negativo	30 (c)	18 (d)	48
Total	38	112	150 (N)

Cálculos:

Sensibilidade	$= a / (a + c) = 8 / 38 = 0,21$
Especificidade	$= d / (b + d) = 18 / 112 = 0,16$
Valor Preditivo (+)	$= a / (a + b) = 8 / 102 = 0,078$
Valor Preditivo (-)	$= d / (c + d) = 18 / 48 = 0,38$
Acurácia	$= (a + d) / N = 26 / 150 = 0,17$

Conclusões:**Qual é a sua avaliação quanto ao exame clínico? Ele pode substituir o meio de cultura?**

Pelos resultados encontrados, verifica-se que, se considerarmos o meio de cultura como o teste padrão para identificar os indivíduos doentes e sadios, o exame clínico não é recomendável para proceder ao diagnóstico da faringite, pois vários dos indicadores calculados apresentaram baixos valores.

Exemplo 2: uma amostra de 200 indivíduos foi diagnosticada para pneumonia através de dois métodos diagnósticos: o exame de raios X simples e a auscultação.

Considerando como padrão-ouro o exame raios X, faça suas conclusões sobre os dados da **Tabela 3**.

Tab. 3: Diagnóstico de pneumonia por raios X e auscultação.

Diagnóstico por auscultação	RAIOS X		
	SIM	NÃO	TOTAL
Positivo	195 (a)	5 (b)	200
Negativo	10 (c)	190 (d)	200
Total	205	195	400 (N)

Cálculos:

Sensibilidade	$= a / (a + c) = 195 / 205 = 0,95$
Especificidade	$= d / (b + d) = 190 / 195 = 0,97$
Valor Preditivo (+)	$= a / (a + b) = 195 / 200 = 0,98$
Valor Preditivo (-)	$= d / (c + d) = 190 / 200 = 0,95$
Acurácia	$= (a + d) / N = 385 / 400 = 0,96$

Conclusões:

Face aos resultados obtidos, concluímos que o método de auscultação apresenta bons resultados no diagnóstico de pneumonia, ao considerarmos o exame de raios X simples, como o padrão-ouro do diagnóstico.

Exemplo 3: Para avaliação de 120 pacientes quanto à incidência de câncer de próstata, foram realizados os métodos de toque retal (padrão) e de PSA, obtendo-se os dados da **Tabela 4**. Faça as suas conclusões.

Tab. 4: Diagnóstico de câncer de próstata por toque retal e PSA.

PSA	TOQUE RETAL		
	Positivo	Negativo	Total
POSITIVO	06 (a)	4 (b)	10
NEGATIVO	34 (c)	76 (d)	110
TOTAL	40	80	120 (N)

Cálculos:

Sensibilidade	$= a / (a + c) = 6 / 40 = 0,15$
Especificidade	$= d / (b + d) = 76 / 80 = 0,95$
Valor Preditivo (+)	$= a / (a + b) = 6 / 10 = 0,60$
Valor Preditivo (-)	$= d / (c + d) = 76 / 110 = 0,69$
Acurácia	$= (a + d) / N = 82 / 120 = 0,68$

Conclusões:

Os resultados indicam que o método PSA, no diagnóstico do câncer de próstata, apresenta baixo valor de sensibilidade, ou seja, grande quantidade de falso-negativos. Em relação à especificidade, o seu valor é bastante elevado. Desta forma, quando o PSA for positivo, é bastante confiável o seu diagnóstico. Quanto aos valores preditivos (+) e (-), assim como a precisão, os resultados foram apenas regulares.

Exemplo 4: Avaliando-se 80 indivíduos, para diagnóstico de câncer de laringe, foram utilizados para os métodos da biópsia (padrão) e da punção do linfonodo, sendo os dados apresentados na **Tabela 5**.

Tab. 5: Diagnóstico de câncer de laringe por biópsia e punção de linfonodo.

PUNÇÃO DE LINFONODO	BIÓPSIA		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO	45 (a)	5 (b)	50
NEGATIVO	15 (c)	15 (d)	30
TOTAL	60	20	80 (N)

Cálculos:

Sensibilidade	$= a / (a + c) = 45 / 60 = 0,75$
Especificidade	$= d / (b + d) = 15 / 20 = 0,75$
Valor Preditivo (+)	$= a / (a + b) = 45 / 50 = 0,90$
Valor Preditivo (-)	$= d / (c + d) = 15 / 30 = 0,50$
Acurácia	$= (a + d) / N = 60 / 80 = 0,75$

Conclusões:

Quanto aos resultados, verificamos que o valor preditivo (+) foi o destaque, sendo igual a 0,90. Os demais, como sensibilidade e especificidade, foram considerados regulares.

Exemplo 5: Numa amostra de 90 indivíduos, foram empregados testes diagnósticos para avaliação de presença de enfisema pulmonar. Os testes utilizados foram o exame de raios X (teste padrão) e o exame clínico, segundo os dados da **Tabela 6**.

Tab. 6: Diagnóstico de enfisema pulmonar por raios X e exame clínico.

EXAME CLÍNICO	RAIOS X		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	31 (a)	19 (b)	50
Negativo	31 (c)	9 (d)	40
TOTAL	62	28	90 (N)

Cálculos:

Sensibilidade	$= a / (a + c) = 31 / 62 = 0,50$
Especificidade	$= d / (b + d) = 9 / 28 = 0,32$
Valor Preditivo (+)	$= a / (a + b) = 31 / 50 = 0,62$
Valor Preditivo (-)	$= d / (c + d) = 9 / 40 = 0,23$
Acurácia	$= (a + d) / N = 40 / 90 = 0,44$

Conclusões:

A sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos (+) e (-) e a precisão apresentaram baixos valores, indicando que o exame clínico não é um bom teste diagnóstico para o enfisema pulmonar.

III. CURVAS ROC**O que são?**

A sensibilidade e a especificidade são características difíceis de conciliar, ou seja, é complicado aumentar essas duas propriedades de um teste diagnóstico específico ao mesmo tempo. Para representar esta relação, normalmente antagônica, entre a sensibilidade e a especificidade, utilizam-se as curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*).

Como são construídas?

Para construir uma curva ROC, traça-se um diagrama que represente a Sensibilidade e a Especificidade para um conjunto de valores de *cut off point* (ponto de corte), conforme o exemplo abaixo.

O que é um valor de cut off point ou ponto de corte?

Quando se tem uma variável contínua, após a aplicação de um teste diagnóstico quantitativo (ex.: glicemia de jejum) e se pretende transformá-la numa variável dicotômica, do tipo doente/não doente, temos que utilizar um determinado valor, na escala contínua, considerado discriminatório entre essas duas classes. A esse valor dá-se o nome de *cut off point*.

Como interpretá-las?

O valor escolhido como *cut off point* ou ponto de corte irá influenciar as propriedades do teste, segundo a curva ROC, podendo aumentar a especificidade e diminuir a sensibilidade ou o inverso. Logo, a intenção com que se utiliza o teste diagnóstico irá influenciar a escolha do ponto de corte e, conseqüentemente, as propriedades do teste.

As curvas ROC descrevem a capacidade de um teste diagnóstico de definir diferentes valores de sensibilidade e especificidade para um determinado número de valores *cut off point*. Isso permite pôr em evidência os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade. **O ponto, numa curva ROC, onde isso acontece, ou seja, onde há maior otimização das propriedades do teste é aquele que se encontra mais próximo do canto superior esquerdo do diagrama.**

Por outro lado, as curvas ROC permitem quantificar a **acurácia de um teste diagnóstico**, já que esta é **proporcional à área sob a curva ROC**, isto é, tanto maior quanto mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo do diagrama. Sabendo isso, a curva será útil, também, na comparação de testes diagnósticos, tendo um teste uma exatidão tanto maior, quanto maior for a área sob a curva ROC.

Exemplo: Curva ROC hipotética.

Comentários: A escala vertical representa a sensibilidade e, a horizontal, a especificidade. O **Teste A** tem maior acurácia do que o **Teste B**, pois possibilita no **ponto 1** (*cut off point*) o maior valor de sensibilidade para o maior valor de especificidade. No **ponto 2**, poderíamos alcançar um maior valor de sensibilidade, porém prejudicaríamos a especificidade com um valor menor. No **ponto 3**, teremos um valor para o Teste A que aumentará a especificidade, com diminuição da sensibilidade. Portanto, escolhamos os valores *cut off point* conforme o interesse em aumentar a sensibilidade ou a especificidade.

IV. RAZÕES DE VEROSSIMILHANÇA (LIKELIHOOD RATIO)

As razões de verossimilhança (ou razão de probabilidades) são uma forma de descrever o desempenho de um teste diagnóstico. Resumem o mesmo tipo de informação que a sensibilidade e a especificidade fornecem. Podem ser usadas para calcular a probabilidade de doença depois de um teste positivo ou negativo.

Possui como vantagens ser menos suscetível a mudanças em função da prevalência da doença e permite descrever a acurácia de um teste com resultados numéricos (ex.: exames hormonais e bioquímicos), em diversos pontos de corte de resultado.

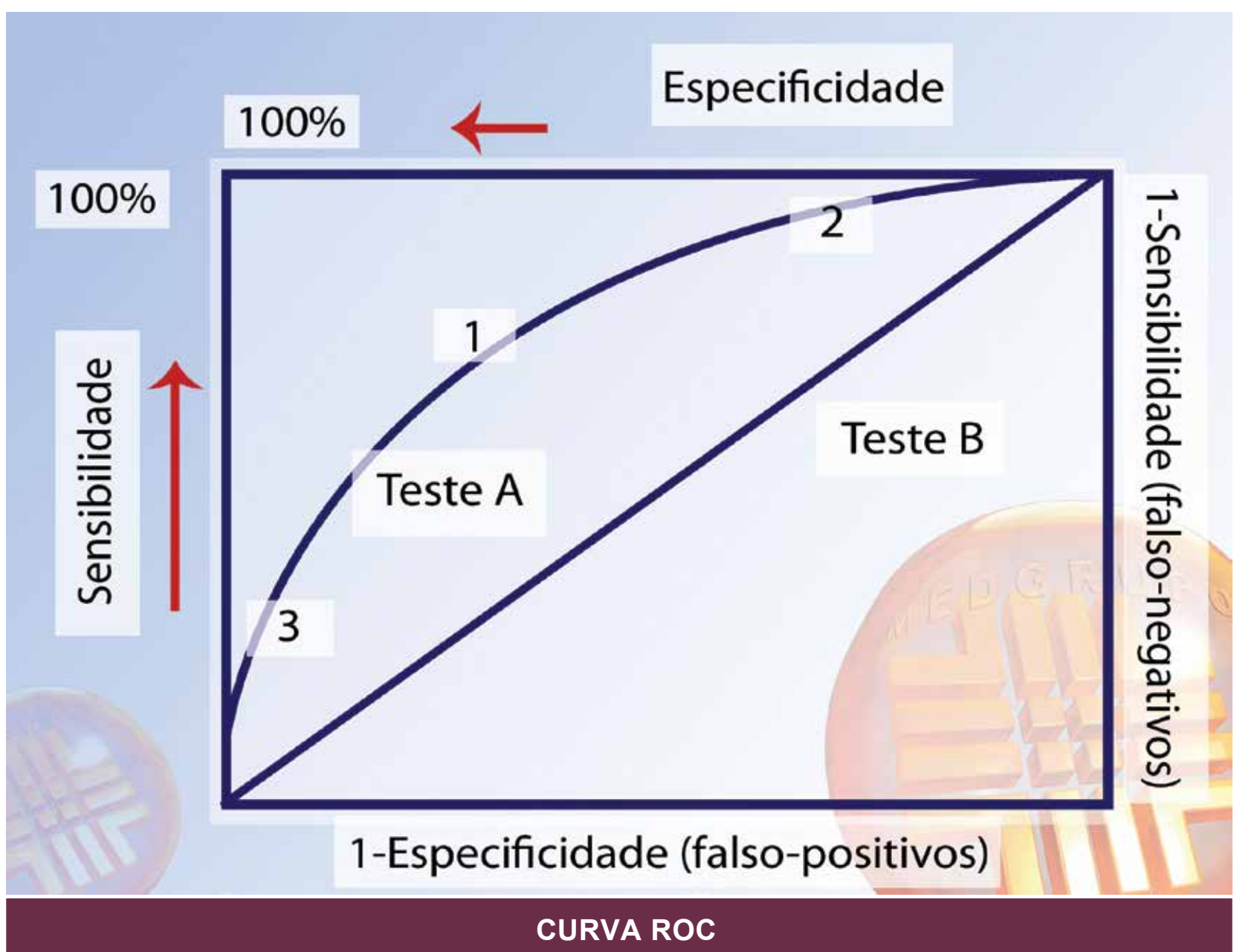
A razão de verossimilhança, para um determinado valor de um teste diagnóstico, é dada em **chances**, e é definida como **a probabilidade de um resultado do teste em pessoas com a doença, dividida pela probabilidade do resultado do teste em pessoas sem a doença.**

CHANCES X PROBABILIDADE

Uma vez que as razões de verossimilhança são expressas em chances, para entendê-las é necessário distinguir chances de probabilidade. Então vamos lá:

Probabilidade: é a proporção de pessoas nas quais uma determinada característica (ex.: teste positivo) está presente. É usada para expressar a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos.

Chances: é a razão de duas probabilidades.



Essas medidas podem ser interconvertidas utilizando-se as seguintes fórmulas:

Chances = (Probabilidade do evento) / (1 - probabilidade do evento)

Probabilidade = (Chances) / (1 + Chances)

As chances e a probabilidade expressam a mesma informação, mas de formas diferentes. Exemplo:

As chances de um time ganhar são de 4:1. Isso é o mesmo que dizer que esse time tem 80% de probabilidade de vencer.

Como dito anteriormente, a razão de verossimilhança é definida como **a probabilidade de um resultado do teste em pessoas com a doença, dividida pela probabilidade do resultado do teste em pessoas sem a doença**. Irá expressar quantas vezes mais provável ou menos provável é um resultado X de um teste diagnóstico em pessoas doentes, comparadas com as não doentes.

Sendo assim, se um teste apresenta 2 possibilidades de resultado (positivo ou negativo), dois tipos de razões de verossimilhança podem ser descritas: a **razão de verossimilhança positiva**, associada ao teste positivo, e a **razão de verossimilhança negativa**, associada ao teste negativo.

RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA POSITIVA (RVP)

Método de cálculo:

$$RVP = (\text{sensibilidade}) / (1 - \text{especificidade})$$

Ou,

$$RVP = (a / a + c) / (b / b + d)$$

Características:

- Quanto maior a RVP, melhor o teste;
- Quanto mais perto de 0 (zero), melhor será o teste;
- Para ser um bom teste, a RVP deve ser muito maior que 1;
- Um resultado positivo é mais provável de ser verdadeiro positivo (sensibilidade) do que falso-positivo (1 - especificidade).

RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA NEGATIVA (RVN)

Método de cálculo:

$$RVN = (1 - \text{sensibilidade}) / (\text{especificidade})$$

Ou,

$$RVN = (c / a + c) / (d / d + b)$$

Características:

- Quanto menor a RVN, melhor o teste;
- Quanto mais perto de 0 (zero), melhor será o teste;
- Um resultado negativo é mais provável de ser um verdadeiro resultado negativo (especificidade) do que um falso-negativo (1 - sensibilidade).

Exemplo (retirado do livro: “Medicina Baseada em Evidências”):

Para avaliar a acurácia diagnóstica do teste rápido para detecção de antígeno estreptocócico, foram estudados 182 pacientes com faringite aguda. A prevalência de faringite estreptocócica, diagnosticada pelo teste padrão, a cultura da orofaringe, era de 12% (22 pacien-

tes). O teste rápido foi capaz de diagnosticar 21 desses casos e afastar a probabilidade de ocorrência da doença em 154 dos 160 com cultura negativa (**Tabela 7**).

Tab. 7: Exemplo do cálculo da RV (teste rápido para faringite estreptocócica).

Teste Rápido	Cultura Positiva	Cultura Negativa	TOTAL
Teste Rápido Positivo	21 (a)	6 (b)	27
Teste Rápido Negativo	1 (c)	154 (d)	155
TOTAL	22	160	182

Cálculos:

Sensibilidade	= 95,45%
Especificidade	= 96,25%
Valor Preditivo (+)	= 77,78%
Valor Preditivo (-)	= 99,35%
RV positiva	= (a / a + c) / (b / b + d) = 25,3
RV negativa	= (c / a + c) / (d / d + b) = 0,05

Conclusões:

O teste rápido foi capaz de detectar quase todos os casos de faringite estreptocócica (sensibilidade de 95,45%). Diante de um resultado positivo, mais de 3/4 dos pacientes são verdadeiros positivos (Valor preditivo positivo de 77,78%). O resultado positivo aumenta em 25 vezes a chance da doença (RV positiva = 25,3). Conclui-se, portanto, que o uso do teste rápido permite um diagnóstico preciso, rápido, e uma conduta terapêutica imediata.

Qual seria a utilidade de um teste diagnóstico com alta sensibilidade e/ou alta especificidade?

1) Quando um exame tem uma sensibilidade extremamente alta, na presença de um resultado negativo, exclui eficazmente o diagnóstico de uma determinada doença. É a regra:

“*SnNout*” - High sensitivity, a negative result rules out the diagnosis.

Ou seja:

– Quando um sinal tem alta sensibilidade, o resultado negativo exclui o diagnóstico.

– Ausência exclui a doença-alvo.

2) Quando um exame tem uma especificidade extremamente alta, um resultado positivo significa um diagnóstico eficaz. É a regra:

“*Sp Pin*” - High specificity, a positive result rules in the diagnoses.

Ou seja:

– Quando um sinal tem alta especificidade, o resultado positivo eficazmente faz o diagnóstico.

– Presença confirma doença-alvo.

V. TESTES MÚLTIPLOS

A maioria dos testes de diagnósticos não são perfeitos, ou seja, apresentam menos de 100% de sensibilidade e especificidade. Um único exame não consegue confirmar nem afastar a doença. Por isso, na prática, são necessários outros exames para realizar essa tarefa. Aí entra o conceito de **testes múltiplos**:

→ Utilizar, não somente um teste, para confirmar ou afastar o diagnóstico, mas sim vários testes.

Isso pode ser feito basicamente de duas formas:

TESTES EM PARALELO

É a realização de vários testes diagnósticos ao mesmo tempo, sendo que o resultado positivo de **qualquer teste** confirma o diagnóstico. Dessa maneira, **aumentamos a sensibilidade, mas diminuimos a especificidade**.

Indicações: necessidade de avaliação rápida, como nos pacientes hospitalizados e em salas de emergência.

TESTES EM SÉRIE

É a realização de testes consecutivos, ou seja, um após o outro. Nesse caso, **todos os testes** devem ser positivos para confirmar o diagnóstico. Apenas um resultado negativo já invalida o diagnóstico. É uma forma de **aumentar a especificidade, mas que diminui a sensibilidade**.

Indicações: necessidade de avaliação rápida, quando não existir exame de alta especificidade disponível.

Resumindo:

Testes em paralelo

- Sensibilidade alta
- Valor preditivo negativo alto
- Especificidade baixa
- Valor preditivo positivo baixo

Testes em série

- Especificidade alta
- Valor preditivo positivo alto
- Sensibilidade baixa
- Valor preditivo negativo baixo

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Hulley, S.B. et all - *Delineando a Pesquisa Clínica - Uma abordagem epidemiológica*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
2. Sackett, David L., Strauss, S.E.; Richardson, W.S.; Rosenberg, W.; Haynes, R.B. – *Medicina Baseada em Evidências – Prática e Ensino*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
3. Medronho, R.A. (org) - *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu, 2002.
4. Lousana, G (org) – *Pesquisa Clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: REVINTER, 2002.

ANEXOS

ANEXO 1**Níveis de Evidência Científica nos Enfoques de Terapia e Prevenção**

Nível I – Ensaio Clínico Randomizado (ECR) ou Revisão Sistemática (RS) de ECRs com desfechos clínicos*.

Nível II – ECR ou RS dos mesmos de menor qualidade:

- Com desfechos substitutos validados**.
- Com análises de subgrupos ou de hipóteses *a posteriori*.
- Com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico.

Estudo observacional de reconhecido peso científico (estudo de coorte ou de caso-controle aninhado a uma coorte, séries temporais múltiplas ou revisão sistemática desses estudos).

Nível III – ECR com desfechos substitutos não validados.

Estudo de caso-controle.

Nível IV – Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não comparado e demais estudos observacionais).

Nível V – Fórum representativo ou opinião de especialista sem evidências dos níveis acima.

* Para ser considerado evidência nível I, o ECR deve, em geral, atender quesitos de qualidade, como ser duplo-cego, ter alocação sigilosa, completar acompanhamento de > 80% e explicar poder adequado (> 0,80 alfa = 0,05) para um desfecho clínico. Em casos raros, evidências não geradas por ECR podem alcançar nível I: quando a nova terapia traz benefício convencional é aceita como ineficaz (p.ex.: desfibrilação para a fibrilação ventricular) ou então quando há sucesso terapêutico inquestionável e a terapia é pouco eficaz.

** Desfechos substitutos são validados quando há demonstração, em ECR de longa duração, de que mudanças entre os desfechos substitutos e clínicos são correlacionadas e de que o substituto captura plenamente todos os efeitos da terapia (p. ex.: a contagem de células CD4 foi validada como preditiva de incidência e mortalidade de AIDS).

ANEXO 2**Níveis de Evidência Científica nos Enfoques Diagnósticos**

Nível I – Estudo diagnóstico ou Revisão Sistemática (RS) de ECRs de alta qualidade metodológica sobre testes/regras de predição clínica* previamente avaliados**.

Nível II – Estudo diagnóstico exploratório de alta qualidade metodológica.

Geração e avaliação de regra de predição clínica* em amostras aleatórias distintas dos pacientes em estudo (*split sample*).

Nível III – Estudo diagnóstico:

- Em amostra não consecutiva.
- Em que o teste padrão não é aplicado a todos os pacientes.

Geração de regra de predição clínica sem validação.

Nível IV – Estudo diagnóstico com teste padrão não independente e/ou cego.

Estudo de caso-controle.

Nível V – Fórum representativo/opinião de especialista dos níveis acima.

* Regra de predição clínica: um algoritmo ou escore que junta diferentes elementos clínicos para produzir uma classificação diagnóstica ou prognóstica.

** Estudo transversal ou de coorte: (1) em aspecto adequado de pacientes; (2) selecionados consecutivamente; e (3) com teste avaliado de forma cega e independente contra um padrão-ouro válido.

Estudos com menor rigor metodológico podem gerar evidência de nível I quando: (1) a especificidade de exame é tão alta que um resultado positivo faz sistematicamente o diagnóstico da doença: um sinal de piparote positivo para o diagnóstico da ascite, por exemplo, ou (2) a sensibilidade do exame é tão alta que um resultado negativo sistematicamente afasta o diagnóstico da doença: por exemplo, a presença de pulsação venosa espontânea na retina (um teste negativo) afasta a possibilidade de hipertensão intracraniana.

ANEXO 3

Graus de Recomendação em Tratamento – Prevenção – Etiologia

Grau de Recomendação A:

1A: Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e randomizados.

1B: Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito.

1C: Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”.

Grau de Recomendação B:

2A: Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte.

2B: Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade).

2C: Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico.

3A: Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle.

3B: Estudo Caso-Controle.

Grau de Recomendação C:

1. Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade).

Grau de Recomendação D:

Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais).

OBS.: *uma outra forma de usar os graus de recomendações é usar de A até E.*

Grau A: altamente recomendável;

Grau B: recomendável;

Grau C: sem evidências a favor ou contra;

Grau D: desaconselhável;

Grau E: claramente contraindicada.

ANEXO 4

Fases da Experimentação de um Novo Medicamento

Fase Pré-Clinica

Toda nova molécula, identificada em experimentações *in vitro* como tendo potencial terapêutico, deverá ser aplicada em animais antes de ser utilizada em seres humanos.

Objetivo: buscar informações preliminares sobre a atividade farmacológica e a segurança do produto.

Estima-se que mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase são eliminadas. Os produtos que demonstram atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade aceitável passam à fase seguinte.

Fase I

- São os primeiros ensaios envolvendo seres humanos com novas substâncias.
- Geralmente realizados em voluntários sãos (20-80 voluntários).
- Objetivo: **AVALIAÇÃO PRELIMINAR SOBRE SEGURANÇA** (não eficácia) e estabelecer o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da nova substância.
- Qual é a quantidade de medicamento que pode ser administrada sem causar sérios efeitos adversos?

Fase II – Pesquisa Terapêutica Piloto

- Geralmente realizados em um pequeno número de pacientes para os quais o novo medicamento possa ser benéfico (100-300 pacientes).
- O número de pacientes é reduzido, mas o acompanhamento é intenso.
- Objetivo: **AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA EM CURTO PRAZO** e também determinar a melhor dose a ser utilizada.
- Geralmente, nessa fase, iniciam-se os estudos controlados com placebo.

Fase III – Pesquisa Terapêutica Ampliada

- Procura envolver um número maior (300 a 1.000 voluntários) e, se possível, grupos variados de pacientes.
- Objetivo: **DETERMINAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA EM CURTO E LONGO PRAZO** das diversas formulações do novo princípio ativo e estabelecer o valor terapêutico absoluto e relativo do medicamento.
- É a investigação clínica mais extensa e rigorosa de um novo tratamento.
- Comparação do novo medicamento com o tratamento padrão para a mesma condição. Estudos randomizados duplo-cegos.
- Idealmente, nesta fase, as condições em que os ensaios são realizados deveriam ser as mais próximas possíveis das condições de uso normal.

Fase IV – Pesquisa Pós-Comercialização

- Estudos de farmacovigilância – outros desenhos (inquéritos, caso-controle, coorte).

Objetivo: detectar a incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas, determinar os efeitos da administração do produto em longo prazo, avaliar o produto em populações não estudadas nas fases anteriores e estabelecer possíveis novos usos para o produto, os quais deverão ser estudados novamente a partir da fase II.

Por ser uma fase pós-comercialização, o número de indivíduos em observação com uso da droga não necessita ser especificado, podendo ultrapassar o número de 10.000 voluntários.

ANEXO 5 Termos e Definições em Pesquisa

1 - Pesquisa – classe de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

2 - Pesquisa envolvendo seres humanos – pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

3 - Protocolo de pesquisa – documento contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis.

4 - Pesquisador responsável – pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

5 - Instituição de pesquisa – organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.

6 - Promotor – indivíduo ou instituição, responsável pela promoção da pesquisa.

7 - Patrocinador – pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa.

8 - Risco da pesquisa – possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.

9 - Dano associado ou decorrente da pesquisa – agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexos causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico.

10 - Sujeito da pesquisa – é o(a) participante pesquisado(a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração.

11 - Consentimento livre e esclarecido – anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

12 - Indenização – cobertura material, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetida.

13 - Ressarcimento – cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito na pesquisa.

14 - Comitês de Ética em Pesquisa – CEP – colegiados interdisciplinares e independentes, com “*munus público*”, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

15 - Vulnerabilidade – refere-se a estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

Quadro Síntese

Fase	Sujeito	Nº de Participantes	Objetivo Principal
Pré-Clínica	Animais de Laboratório	Variável	Verificar efeitos farmacológicos/terapêuticos e toxicidade em animais.
Fase I	Voluntários sadios	20 a 100	Segurança, farmacocinética e farmacodinâmica.
Fase II	Enfermos	100 a 300	Segurança, eficácia e dosagem.
Fase III	Enfermos	300 a 1000	Eficácia comparativa e segurança.
Fase IV	Enfermos	Mais de 1000	Ampliar experiência em eficácia e segurança Vigilância farmacológica e comercialização

16 - Incapacidade – Refere-se ao possível sujeito da pesquisa que não tenha capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, devendo ser assistido ou representado, de acordo com a legislação brasileira vigente.

17 - Farmacocinética – Em geral, são todas as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo. Operativamente, é o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos e/ou seus metabolitos).

18 - Farmacodinâmica – São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

19 - Margem de segurança – Indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (por exemplo DL 50) e a dose efetiva (por exemplo DE 50).

20 - Margem terapêutica – É a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica (dose tóxica/dose terapêutica). Em farmacologia clínica se emprega como equivalente de Índice Terapêutico.





Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



VOCÊ PODE VOLTAR PARA A PÁGINA DE QUESTÕES CLICANDO NO BOTÃO **VOLTAR**

OU VER O **COMENTÁRIO** EM **VÍDEO** DO PROFESSOR



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



1 – No sentido de avaliar os fatores envolvidos com a ocorrência de casos graves de dengue, foram selecionados dois estudos realizados no Brasil. Estudo 1 - realizado em seis cidades brasileiras, localizadas nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, durante as epidemias no período de 2009 a 2012. Neste estudo, casos de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), categoria considerada como forma grave da doença, foram comparados a casos que não evoluíram para FHD. A tabela A resume os principais resultados do estudo, relativos aos pacientes maiores de 15 anos de idade (adaptado de Teixeira MG et al. PLOS-NDT 2015, 9(5):e0003812). Tabela A - Razão de chances ajustada (ORaj) para a associação entre Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e variáveis sociodemográficas e clínicas em seis cidades brasileiras, localizadas nas regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil nos anos de 2009 a 2012.

Variável	*ORaj	#IC _{95%}
Cor		
Branca	1,0	
Parda	1,2	0,9 - 1,7
Negra	0,8	0,5 - 1,2
Renda familiar		
Até 1 salário mínimo	1,0	
De 2 a 3 salários mínimos	0,6	0,4 - 0,8
Mais de 3 salários mínimos	0,5	0,3 - 0,8
Escolaridade (em anos)		
0 a 3 anos	1,0	
4 a 7 anos	0,6	0,3 - 1,0
8 a 10 anos	0,8	0,5 - 1,3
10 ou mais	1,0	0,6 - 1,6
Hipertensão		
Não	1,0	
Sim	1,6	1,1 - 2,1
Alergia alimentar		
Não	1,0	
Sim	1,0	0,5 - 2,2
Alergia - manifestações cutâneas		
Não	1,0	
Sim	1,8	1,1 - 3,2
Diabetes		
Não	1,0	
Sim	1,2	0,7 - 2,3
Asma		
Não	1,0	
Sim	1,1	0,4 - 2,6

Obs: * - ORaj ajustado por regressão logística, # - IC95% Intervalo de 95% de confiança.

Estudo 2 - Neste estudo, a unidade de análise baseou-se nos distritos em que se divide a cidade do Rio de Janeiro. Buscou-se verificar as possíveis associações entre algumas variáveis selecionadas e a incidência de dengue grave nos distritos da cidade. Tabela B - Parâmetros da análise uni e multivariada e as respectivas taxas de incidência de dengue grave no Rio de Janeiro/Brasil, em 2008.

Indicador	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Incidência*	#IC _{95%}	Incidência*	#IC _{95%}
Circulação prévia do sorotipo 1DENV-3 (na epidemia de 2001)	1,23	1,04 - 1,46	1,21	1,05 - 1,40
Núcleos de estratégia de saúde da família	0,89	0,58 - 0,92	0,81	0,70 - 0,93
Cor referida como regra	1,30	1,12 - 1,51	1,34	1,16 - 1,54
Número de casos de dengue em 2008	1,28	1,11 - 1,48	1,21	1,05 - 1,39
Água encanada	1,15	0,99 - 1,33		
Densidade populacional	1,04	0,89 - 1,20		
População que vive em favelas	1,10	0,95 - 1,28		
Unidades de atenção primária	0,99	0,86 - 1,15		
Baixa renda	1,07	0,87 - 1,31		
Serviço de coleta de lixo	1,02	0,88 - 1,19		
Serviço de coleta de lixo em favelas	0,84	0,73 - 0,98		

Obs: * - razão de incidência; # - intervalo de 95% de confiança; 1 - DENV-3 - Sorotipo 3 de vírus da dengue.

Em relação aos estudos apresentados, responda: Cite os fatores associados de forma independente à Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) identificados pelo estudo 1.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



2 – A Depressão Pós-Parto (DPP) pode acometer a mulher no puerpério. Nesse período, as mães encontram-se mais vulneráveis a sintomas e episódios depressivos propriamente ditos. A detecção precoce deste problema tem recebido especial atenção nos últimos anos. Em 1987, Cox e colaboradores desenvolveram a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (Edinburgh Postnatal Depression Scale - EPDS) para identificação da DPP neste período. No Brasil, foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a validade desta escala EPDS no diagnóstico de depressão puerperal nos três meses subsequentes ao parto, em uma amostra de mães da coorte de nascimentos de Pelotas, 2004*. O padrão-ouro foi a entrevista psiquiátrica padronizada semiestruturada baseada no Código Internacional de Doenças (CID-10) aplicada por psiquiatras treinados para este procedimento. A partir dos dados da tabela A, calcule sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) quando se utiliza um ponto de corte maior ou igual a 9 pontos para o diagnóstico de Depressão Pós-Parto (DPP). Tabela A Distribuição da Depressão Pós-Parto (DPP), usando a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) com ponto de corte ≥ 9 pontos, segundo o padrão-ouro (entrevista psiquiátrica) em 378 mulheres puérperas pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 2004.

Entrevista psiquiátrica	EPDS ≥ 9	EPDS < 9	TOTAL
Com depressão	95	9	104
Sem depressão	124	150	274
TOTAL	219	159	378

* Adaptado de: Santos *et al.* Cad. Saúde Pública 2007; 23(11):2577-2588

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



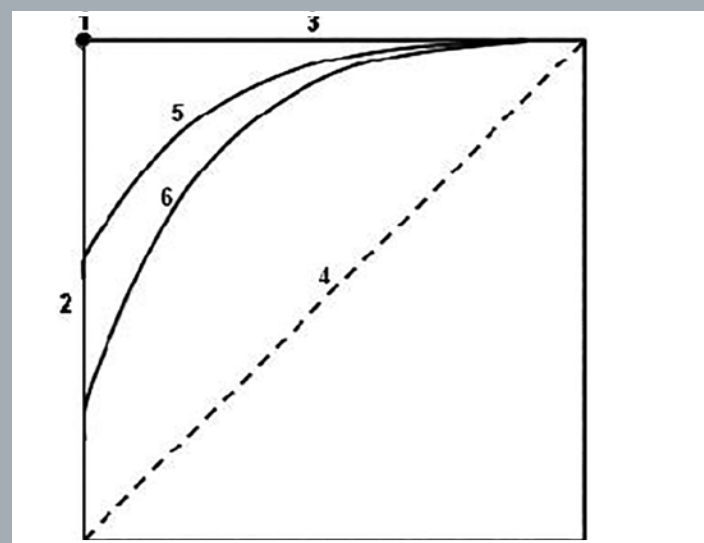
3 – A Depressão Pós-Parto (DPP) pode acometer a mulher no puerpério. Nesse período, as mães encontram-se mais vulneráveis a sintomas e episódios depressivos propriamente ditos. A detecção precoce deste problema tem recebido especial atenção nos últimos anos. Em 1987, Cox e colaboradores, desenvolveram a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (Edinburgh Postnatal Depression Scale - EPDS), para a identificação da DPP neste período. No Brasil, foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a validade desta escala EPDS no diagnóstico de depressão puerperal nos três meses subsequentes ao parto, em uma amostra de mães da coorte de nascimento de Pelotas, 2004*. O padrão-ouro foi a entrevista psiquiátrica padronizada semiestruturada baseada no Código Internacional de Doenças (CID-10) aplicada por psiquiatras treinados para este procedimento. Qual o impacto sobre a sensibilidade se o ponto de corte utilizado for alterado para ≥ 5 ?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP



4 – Usando a curva de ROC mostrada na figura, assinale a alternativa CORRETA:



- No eixo 3 vão os valores falso-negativos.
- No eixo 2 vão os valores da especificidade.
- O ponto 1 é a curva ROC de um exame perfeito.
- A linha 4 é a curva ROC de um exame com grande poder discriminatório.
- A linha 6 mostra a curva ROC de um exame com melhor desempenho que o da linha 5.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

5 – Homocisteinemia plasmática (em micromol/L) na seguinte amostra de 30 homens com idade 51-64 anos, sorteados entre aqueles matriculados em 2015 no Ambulatório de Saúde Coletiva da UniFeSP. (valores já ordenados):

10,2	12,4	14,8	15,0	16,3
18,5	19,1	19,9	20,0	20,4
20,8	21,5	21,7	21,9	22,0
23,4	24,4	24,6	24,9	25,0
25,9	26,3	27,7	28,5	28,9
29,8	30,0	31,0	32,0	33,0

Qual o valor da mediana dessa amostra (em micromol/L)?

- 22,7.
- 21,6.
- 22,0.
- 23,4.
- 23,0.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

6 – Um estudo recrutou 60 pessoas com certo tipo de câncer (grupo X) e 180 pessoas sem essa doença (grupo Y). Foi aplicado questionário em todas as 240 pessoas, que revelou o seguinte: no grupo X, 35% estavam expostos a um determinado fator de interesse e, no grupo Y, 40%. O valor do OR bruto foi:

- 2,79.
- 1,24.
- 0,11.
- 0,81.
- 0,36.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP
7 – Um teste diagnóstico para uma determinada doença, com sensibilidade ($S = 98\%$) e especificidade ($E = 70\%$), foi aplicado em 1.000 indivíduos (doentes e não doentes) de suas populações diferentes, a primeira com alta prevalência da doença ($P1 = 30\%$) e outra com baixa prevalência ($P2 = 10\%$). Ao se compararem os valores preditivos obtidos nas duas populações, verificou-se que:

- O valor preditivo positivo é igual nas duas populações.
- O valor preditivo positivo é maior na população P1.
- O valor preditivo negativo é maior na população P1.
- O valor preditivo negativo é igual nas duas populações.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP – SP

8 – Na fase III de um ensaio clínico identificou-se a taxa de incidência de recidiva tumoral de 2 por 1.000 pessoas/ano no grupo submetido à terapia convencional e de 1 por 1.000 pessoas/ano com nova terapia. O Risco Relativo do tratamento novo foi de 0,5 (IC 95% de 0,34 – 1,23). PODE-SE AFIRMAR QUE:

- O risco de recidiva atribuível à droga convencional foi de 2.
- A nova droga tem um efeito protetor sobre a ocorrência de recidiva tumoral.
- Um estudo fase III não permite obter resultados definitivos sobre novas drogas.
- Não é possível atribuir efeito benéfico da nova terapia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO – RJ

9 – Se utilizarmos o mesmo teste para detecção de câncer de próstata em dois grupos de homens, sendo o Grupo A formado por indivíduos com mais de 60 anos de idade, com história familiar de câncer de próstata e o Grupo B por homens entre 40 e 60 anos, sem história familiar de câncer de próstata, encontraremos no Grupo A maior:

- Sensibilidade do teste.
- Valor preditivo positivo.
- Especificidade do teste.
- Valor preditivo negativo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

10 – Em uma comunidade onde a prevalência estimada do câncer de próstata é de 5%, foram rastreados 880 homens com a dosagem do Antígeno de Superfície Prostática (PSA), onde foram encontrados 110 exames alterados, dos quais 33 foram confirmados como câncer de próstata pela biópsia. A sensibilidade do PSA para detecção do câncer de próstata foi:

- 30%.
- 70%.
- 75%.
- 90%.
- 98%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

11 – Assinale a afirmativa INCORRETA:

- O objetivo das medidas de ocorrência (ou de frequência) é responder se existe uma associação entre uma exposição e um desfecho.
- Risco relativo é uma medida de associação e corresponde à razão entre os riscos dos indivíduos expostos e os riscos dos não expostos.
- Quanto mais rara for uma doença, mais o *Odds Ratio* (OR) se aproxima do Risco Relativo (RR).
- Razão de prevalência é a relação entre a prevalência nos expostos dividida pela prevalência nos não expostos, e é a medida de associação característica do estudo transversal.
- Em um estudo, 20% (0,20) dos doentes do grupo-controle morreram, comparados a 15% (0,15) dos que receberam o tratamento em avaliação (intervenção); assim, o valor do Risco Relativo (RR) é 0,75.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

12 – A escolha do estudo epidemiológico depende, EXCETO:

- Da frequência do desfecho a ser investigado.
- Do tipo de exposição.
- Do conhecimento existente sobre a relação exposição-desfecho.
- Do resultado da pesquisa que se pretende realizar.
- Dos recursos disponíveis.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP

13 – Foi conduzido um estudo sobre a taxa de fecundidade de mães de 15 a 19 anos de idade e a proporção de analfabetismo funcional (escolaridade inferior a quatro anos) nas 11 microrregiões de saúde do estado de Mato Grosso do Sul, no ano de 2008. A taxa de fecundidade de mães de 15 a 19 anos de idade de cada microrregião foi calculada a partir da divisão do número de filhos nascidos vivos de mulheres de 15 a 19 anos pelo total de mulheres do mesmo grupo etário, multiplicado por 1.000. A proporção (%) de analfabetismo foi calculada como a divisão entre o número de mães de 15 a 19 anos com escolaridade menor que quatro anos em relação ao total de mães dessa faixa etária. A análise foi feita mediante cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. As taxas específicas de fecundidade (15 a 19 anos) variaram de 73 a 116 por mil habitantes entre as microrregiões de saúde estudadas e observou-se correlação significativa entre taxas de fecundidade e o analfabetismo funcional ($r = 0,72$; $p = 0,013$). As variáveis estudadas (taxa de fecundidade de mães adolescentes e taxa de analfabetismo funcional) podem ser classificadas respectivamente como:

- Variável qualitativa e variável qualitativa.
- Variável quantitativa e variável quantitativa.
- Variável qualitativa e variável quantitativa.
- Variável quantitativa e variável qualitativa.
- Variável quantitativa e variável categórica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE SÃO PAULO – SP



14 – São vantagens do estudo de caso-controle, EXCETO:

- Estudo barato.
- Importante para doenças raras.
- Universo amostral pequeno.
- Estudo pouco suscetível a viés de seleção.
- Não há perdas de seguimento.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

15 – Na avaliação do desempenho de um novo teste diagnóstico seus resultados foram comparados aos do teste padrão-ouro e os valores mostrados na tabela a seguir.

Teste novo	Teste padrão-ouro		Total
	positivo	negativo	
Positivo	160	100	260
Negativo	40	1700	1740
Total	200	1800	2000

Em relação à comparação, marque a alternativa ERRADA:

- A probabilidade de um indivíduo com o teste negativo ter a doença é de 2% e corresponde aos falso-negativos.
- A capacidade de o novo teste detectar a doença quando o indivíduo realmente é doente é 62% e se chama sensibilidade.
- A probabilidade de um indivíduo sadio ter o resultado do novo teste negativo é de 94% e se chama especificidade.
- A probabilidade de um teste negativo ser observado em indivíduo sadio é de 98% e se chama valor preditivo negativo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS



16 – Assinale a assertiva INCORRETA sobre estudos de casos e controles:

- Geralmente são muito menos dispendiosos do que estudos de coorte.
- Geralmente são de execução mais rápida do que estudos de coorte.
- Permitem estudar fatores de risco para doenças raras.
- Permitem estimar o risco relativo por meio da razão de chances.
- Possibilitam computar incidências diretamente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS



17 – Abaixo está transcrito o resumo de um artigo científico, fruto de uma pesquisa realizada em Presidente Prudente - SP. OBJETIVO: Analisar a ocorrência de distúrbios relacionados ao sono entre adultos de Presidente Prudente, São Paulo, bem como identificar suas associações com variáveis comportamentais, sociodemográficas e de estado nutricional. MÉTODOS: Após a seleção aleatória da amostra, foram realizadas entrevistas face a face com

743 adultos de ambos os sexos, residentes na cidade. Foram aplicados questionários para análise da presença de distúrbios relacionados ao sono, variáveis sociodemográficas (sexo, idade, etnia, escolaridade), comportamentais (atividade física no lazer, etilismo e tabagismo) e de estado nutricional no momento da entrevista. RESULTADOS: Foram observados distúrbios relacionados ao sono em 46,7% da amostra, com Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) 43,1-50,2. Após a análise multivariada, foi observado que (*Odds Ratio*; IC 95%) sexo feminino (1,74; 1,26-2,40), escolaridade (0,49; 0,28-0,82), sobrepeso (1,99; 1,39-2,85) e obesidade (2,90; 1,94-4,35) foram associados à ocorrência de distúrbios relacionados ao sono. CONCLUSÃO: É elevada a ocorrência de distúrbios de sono na amostra analisada, os quais foram mais frequentes em mulheres, pessoas de menor escolaridade e com sobrepeso e obesidade. (Fonte: adaptado de ZANUTO, Everton Alex Carvalho *et al.* Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. Rev. bras. epidemiol, [on-line]. 2015, vol. 18, n.1, pp. 42-53). Trata-se de um estudo do tipo:

- Coorte histórica.
- Coorte contemporânea.
- Casos e controles.
- Transversal.
- Ecológico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS

18 – Um estudo caso-controle foi conduzido para avaliar a associação entre o uso de álcool para fins de limpeza doméstica e a ocorrência de queimaduras graves em idosos. Esta informação foi relatada por 56 dos 94 casos e por 63 dos 148 idosos do grupo-controle. Qual é a medida de associação estimada no estudo?

- Risco relativo: 2,93.
- Razão de chances (*Odds Ratio*): 1,99.
- Razão de chances (*Odds Ratio*): 2,93.
- Razão de prevalência: 2,93.
- Risco relativo: 1,99.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
ALIANÇA SAÚDE – PR



19 – A Dra. Fernanda passou a atender no ambulatório de endocrinologia do hospital X, que atende um total de 460 pacientes, sendo que destes, 200 têm diagnóstico de *diabetes mellitus*. No ano de 2015, esse hospital foi pioneiro no lançamento de um novo método laboratorial para diagnóstico da doença e a jovem médica ficou interessada em avaliar os resultados do método. Ela observou que dentre os pacientes com diabetes, 80 tinham positividade para o novo método e entre aqueles pacientes sem diabetes, o teste foi positivo em 20. Portanto, a Dra. Fernanda pode constatar que o novo método apresenta Sensibilidade (S) e Especificidade (E) de:

- S: 89%; E: 40%.
- S: 10%; E: 62%.
- S: 35%; E: 76%.
- S: 87%; E: 50%.
- S: 40%; E: 92%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****DO OESTE DO PARANÁ – PR**

20 – As pessoas têm tendência a mudar seu comportamento quando são alvo de interesse e atenção especial no estudo, independente da natureza específica da intervenção que possam estar recebendo. Esse fenômeno é chamado de:

- Efeito placebo.
- Efeito Hawthorne.
- Efeito específico.
- Regressão à média.
- Melhora previsível.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE****CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

21 – Um pesquisador acompanhou um grupo de adultos saudáveis por 20 anos. Os participantes foram alocados em dois subgrupos de acordo com os níveis de ingestão diária de gorduras saturadas. Ao final do estudo, verificou-se a diferença na incidência de doenças coronarianas de acordo com a presença de fatores de risco. Este é um exemplo de um estudo:

- Caso-controle.
- Ecológico.
- Transversal Individual.
- Coorte.
- Experimental.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA****DE MACEIÓ – AL**

22 – Estudos de caso-controle são estudos epidemiológicos observacionais, longitudinais e analíticos. Um estudo de caso-controle foi conduzido por Sartor et al. para se determinar fatores de risco ocupacionais para o câncer de laringe. (Cad. Saúde Pública, 2007, v. 23, n. 6.) A tabela faz parte dos resultados desse estudo.

Tabela 1. Odds ratios (OR) ajustados de câncer de laringe segundo consumo de álcool.

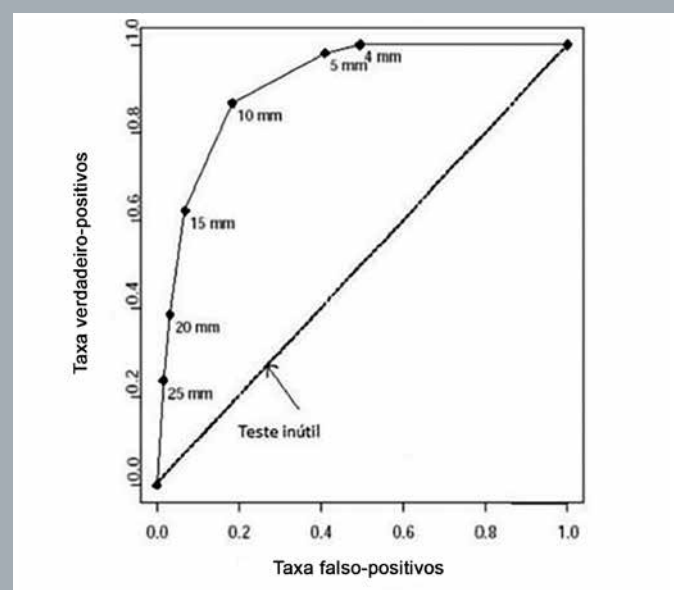
Consumo de álcool (gramas/ano)	Casos	Controles	OR (IC95%)
Nunca	16	52	Grupo de referência
Até 270	10	31	1,24 (0,46 - 3,38)
> 270 - 890	23	30	2,09 (0,84 - 5,21)
> 890 - 1.940	24	32	1,81 (0,73 - 4,50)
> 1.940	46	30	3,68 (1,55 - 8,71)

De acordo com o resultado desse estudo, o nível de consumo de álcool significativamente associado com câncer de laringe foi de:

- Até 270 (gramas/ano).
- > 270-890 (gramas/ano).
- > 890-1.940 (gramas/ano).
- > 1.940 (gramas/ano).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

23 – Em uma consulta anterior, você solicitou à Marta, 58 anos, um exame específico para avaliar uma queixa clínica. Você pesou a relação entre custo e benefício ao solicitar o exame X e decidiu pelo mesmo, pois entendeu que a exclusão de neoplasia traria grande proteção à Marta. Para esta decisão, você considerou seus conhecimentos de que o exame X é capaz de detectar sinais precoce de neoplasia. Você avaliou também as consequências de um possível resultado alterado do exame, e pesquisou que uma biópsia poderia ser necessária, o que lhe deixou apreensivo, uma vez que este procedimento pode ser doloroso e invasivo, possui alguns riscos, e você conhece bem o medo de Marta em realizar alguns procedimentos médicos. Marta volta para lhe mostrar o resultado do exame X. Você não se recorda quais os valores considerados para a suspeita de neoplasia, e por um erro, o exame veio sem os índices normais de referência. Você explica à Marta a situação, diz que vai estudar o assunto, e pede para ela voltar no dia seguinte para que você a explique o resultado do exame. Você lê alguns artigos, e muitos deles trazem o gráfico a seguir, que demonstra os pontos de corte e suas relações probabilísticas com o diagnóstico de câncer. De acordo com a interpretação do gráfico e seus conhecimentos sobre sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos, qual seria o ponto de corte que indicaria a biópsia?



- O ponto de corte de 25 mm apresenta baixas especificidade e sensibilidade, sendo o indicado para diagnóstico definitivo da doença.
- O ponto de corte de 15 mm deve ser o escolhido por apresentar elevada especificidade, o que diminuiria indicações desnecessárias de biópsia.
- O ponto de corte de 10 mm deve ser o escolhido por apresentar alta sensibilidade e alta especificidade, sendo útil no rastreamento da doença.
- O ponto de corte de 5 mm apresenta a maior sensibilidade e pouca perda de especificidade, devendo ser escolhido na indicação da biópsia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES – ES

24 – A cirurgia bariátrica é atualmente a terapia mais eficaz para induzir a perda de peso em pacientes obesos mórbidos. Um estudo com uma intervenção de dois anos teve como objetivo comparar a eficácia de duas abordagens não cirúrgicas com a cirurgia bariátrica em termos de mudança de peso corporal e parâmetros metabólicos em pacientes obesos mórbidos. Os pacientes foram aleatorizados para uma intervenção intensiva relacionada a estilo de vida (ILI) (n = 60) ou terapia convencional contra a obesidade (COT) (n = 46). O grupo ILI recebeu terapia comportamental e aconselhamento nutricional. O grupo COT recebeu tratamento médico padrão. Eles foram comparados com um terceiro grupo: grupo obesidade cirúrgico (SOG) (n = 37). Os pacientes que receberam ILI tiveram maior porcentagem de perda de peso do que os pacientes que receberam COT (-1.3% *versus* - 1.6%; p < 0.0044). Curiosamente, 31,4% dos pacientes incluídos no grupo de ILI não eram mais obesos mórbidos após apenas seis meses de intervenção, aumentando para 44.4% após 24 meses de intervenção. A perda de peso do grupo SOS foi -29,6% após o mesmo período de tempo. Conclusões: ILI foi associada com perda de peso significativa em relação a COT nesta comparação de intervenções contra a obesidade. Uma abordagem ILI poderia ser uma alternativa terapêutica para pacientes com obesidade que não são candidatos a se submeterem à cirurgia bariátrica (*Int. J. Endocrinol. Jul 2015*). O estudo em questão é:

- Corte transversal.
- Ecológico.
- Caso-controle.
- Coorte.
- Ensaio clínico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

25 – Em um ensaio clínico, a eficácia da intervenção pode ser calculada pela seguinte fórmula:

- Incidência do desfecho estudado entre os que receberam a intervenção / (dividido) incidência do desfecho entre aqueles que não receberam a intervenção.
- 1 - risco relativo (1 menos o valor do risco relativo).
- 1 / redução absoluta do risco (1 dividido pelo valor da redução absoluta do risco).
- Incidência do desfecho estudado entre os que não receberam a intervenção - (menos) incidência do desfecho entre aqueles que receberam a intervenção.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA
MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS

26 – A tabela abaixo mostra o resultado de uma investigação.

	DOENTE	NÃO DOENTE	TOTAL
Exposto	60	40	100
Não exposto	40	60	100
Total	100	100	

Assinale a alternativa que mostra uma interpretação INCORRETA do estudo:

- O valor da razão de chances (*Odds Ratio*) obtido é igual a 2,25.
- A exposição é um fator protetor em relação à doença.
- A taxa de incidência da doença nos expostos é igual a 0,6.
- A taxa de incidência da doença nos não expostos é igual a 0,4.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE CÂNCER DE
MATO GROSSO – MT

27 – Um estudo randomizado permite:

- A possibilidade de cada paciente ter a mesma probabilidade de ficar em um ou outro grupo.
- A comparação de taxas dentro de grupos com probabilidades de desfechos semelhantes.
- Restringir o espectro de características dos pacientes sob estudo.
- Selecionar pacientes com características diferentes para grupos-controle.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

28 – Os estudos epidemiológicos são estratégias metodológicas que a epidemiologia utiliza para a elucidação de problemas relativos à saúde de populações. Analise as afirmativas abaixo referentes aos estudos de caso-controle e coorte.

- Ambos são estudos analíticos;
- Ambos necessitam de um grupo de comparação;
- Ambos são estudos longitudinais;
- Os vieses de recordação são comuns a ambos os tipos de estudo;
- Ambos são estudos observacionais.

Assinale a alternativa CORRETA:

- Todas estão corretas.
- Apenas a IV está incorreta.
- Apenas a II está incorreta.
- Apenas a III está incorreta.
- Existem duas incorretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

29 – A pesquisa epidemiológica contribui para as atividades de planejamento e avaliação em saúde, dentre outras. A tipologia dos desenhos de investigação em Epidemiologia seguem variações quanto ao tipo operativo, posição do investigador e referência temporal. No que diz respeito a este assunto, os tipos de estudos epidemiológicos que abordam áreas geográficas ou blocos de população bem delimitados, analisando comparativamente variáveis globais, quase sempre por meio da correlação entre indicadores de condições de vida e indicadores de situação de saúde, são:

- Estudos de coorte.
- Estudos de caso-controle.
- Estudos ecológicos.
- Estudos de intervenção.
- Estudos de prevalência.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

30 – Os termos eficiência, eficácia e efetividade costumam ser utilizados sem o rigor necessário para que possam ser úteis ao processo de avaliação. No entanto, para que os resultados de uma avaliação sejam bem interpretados e utilizados em um planejamento estratégico, é necessário que se faça distinção entre esses conceitos de resultados. Assinale a alternativa CORRETA sobre eficiência, eficácia e efetividade:

- A eficiência está associada à ideia de avaliação da relação entre os meios utilizados e os produtos.
- A eficácia é um conceito que tenta medir o resultado mais amplo das ações executadas na realidade da comunidade considerando todos os seus possíveis impactos diretos e indiretos.
- A efetividade é um conceito que está vinculado ao grau de atendimento da produção com os objetivos e metas previamente definidos para o sistema.
- A eficácia tem um cunho econômico e compara o desempenho de determinado arranjo produtivo ao longo do tempo, ou de dois arranjos equivalentes em relação ao que consumiram e produziram.
- A eficiência é um conceito que está vinculado ao grau de atendimento da produção com os objetivos e metas previamente definidos para o sistema.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

31 – Vinte mil adultos com doença coronariana, outras doenças arteriais oclusivas ou *diabetes mellitus* foram aleatoriamente designados para receber adição de Sinvastatina (S) ou de Placebo (P) à prescrição já existente. Após cinco anos, dentre os 10.000 do grupo S, 600 morreram por doença coronariana; dentre os 10.000 do grupo P, 750 morreram pela mesma causa [adaptado de *Heart Protection Study Collaborative Group. The Lancet* 2002; 360 (9326):7-22]. Em relação a este estudo, responda: Qual foi a Redução Relativa de Risco (RRR)?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

32 – Vinte mil adultos com doença coronariana, outras doenças arteriais oclusivas ou *diabetes mellitus* foram aleatoriamente designados para receber adição de Sinvastatina (S) ou de Placebo (P) à prescrição já existente. Após cinco anos, dentre os 10.000 do grupo S, 600 morreram por doença coronariana; dentre os 10.000 do grupo P, 750 morreram pela mesma causa [adaptado de *Heart Protection Study Collaborative Group. The Lancet* 2002; 360 (9326):7-22]. Em relação a este estudo, responda: Qual o Número Necessário de Tratamentos (NNT) para se evitar um óbito por doença coronariana com o uso da sinvastatina em comparação ao placebo?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

33 – Um estudo foi realizado para avaliar associação entre uso regular de estatinas e câncer de fígado. Foram entrevistados 50 casos incidentes de câncer de fígado e 150 pessoas sem esse câncer. Esse estudo (observacional, individual e analítico) foi de que tipo?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP

34 – *Odds ratio* pode ser traduzido como “razão de chances”, “chance relativa” ou “razão dos produtos cruzados”. Analise a tabela abaixo e, em seguida, assinale a alternativa que apresenta o *odds ratio*:

EXPOSIÇÃO	CASOS	CONTROLES	TOTAL
SIM	350	200	550
NÃO	35	200	235
TOTAL	385	400	785

- 15.
- 1,75.
- 10.
- 0,1.
- 1.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

35 – Um mesmo teste diagnóstico apresentou um valor preditivo positivo de 38,2% em um grupo de pacientes e de 79,8% em outro. Essa variação pode ser explicada por:

- Maior incidência da doença em questão no 1º grupo.
- Baixa acurácia do teste.
- Baixa sensibilidade do teste.
- Maior prevalência da doença em questão no 2º grupo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

36 – O viés que pode fazer com que uma associação observada entre variáveis em um nível agregado não seja observada no nível individual é uma limitação dos estudos:

- Experimentais.
- De coorte.
- Caso-controle.
- Ecológicos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

37 – O objetivo principal de avaliar a segurança do produto investigado, testado, geralmente, em voluntários saudáveis, é pertinente à seguinte fase do ensaio clínico:

- Fase 0.
- Fase I.
- Fase II.
- Fase III.
- Fase IV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

- 38 – Em relação aos estudos de coorte, podemos afirmar que:
- São transversais.
 - Os grupos são definidos em relação ao desfecho.
 - Os pacientes são randomizados para exposição e não exposição.
 - São observacionais.
 - Não são capazes de definir as incidências.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP

39 – Para investigar a possível influência da melatonina com câncer, foi desenvolvido um estudo de base populacional em Montreal, entre 1979 e 1985. Foi abordado o histórico de trabalho de três mil homens com câncer incidente em 11 locais anatômicos. Confrontaram-se os dados com homens sem câncer. Os resultados sugerem que neste estudo epidemiológico de _____ o trabalho noturno pode aumentar o risco de câncer de _____. De acordo com o apresentado, complete as lacunas com a alternativa CORRETA:

Tabela. Avaliação de risco de diferentes tipos de cânceres em homens que trabalham à noite, em Montreal entre os anos de 1978 e 1985.

VARIÁVEL	OR	IC _{95%}
Pulmão	2,03	1,43 - 2,89
Bexiga	2,77	1,96 - 3,92
Melanoma	1,04	0,49 - 2,22
Esôfago	1,51	0,80 - 2,84

OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de 95% de confiança.

- Coorte; melanoma.
- Caso-controle; esôfago.
- Transversal; bexiga.
- Caso-controle; pulmão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP

40 – Um estudo epidemiológico, do tipo ensaio clínico randomizado ou aleatorizado é realizado para verificar a ação de determinado tratamento. A aleatorização é feita para a escolha dos indivíduos que receberão ou não este tratamento. Este procedimento, a aleatorização, é realizado tendo como principal objetivo minimizar:

- Erros aleatórios.
- Viés de seleção.
- Viés de confusão.
- Questões éticas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP

- 41 – Variáveis como gênero (masculino e feminino) e grau de dor (grave, moderado e leve) podem ser classificadas, segundo o tipo de medida, respectivamente, em categorias:
- Ordinal e discreta.
 - Ordinal e nominal.
 - Nominal e ordinal.
 - Ordinal e contínua.
 - Nominal e discreta.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ

42 – Dois pesquisadores decidiram estudar o impacto da prescrição de progesterona vaginal na prevenção do parto prematuro entre gestantes adolescentes assistidas em Unidades Básicas de Saúde (UBS) da cidade do Rio de Janeiro. Para essa finalidade, desenvolveram uma pesquisa na qual as gestantes que procuraram assistência na UBS de Copacabana não receberam a medicação, enquanto aquelas assistidas na UBS Engenho da Rainha receberam a droga. Em relação ao delineamento do estudo, assinale a opção CORRETA:

- Trata-se de um estudo observacional e randomizado.
- Trata-se de um estudo experimental e não aleatório.
- Trata-se de um estudo observacional e não randomizado.
- Trata-se de um estudo experimental, duplo-cego e randomizado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

43 – Assinale a alternativa que corresponde a uma medida de tendência central que não é sensível à presença de valores extremos:

- Média.
- Especificidade.
- Mediana.
- Amplitude.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS

44 – Assinale a alternativa que preenche, correta e respectivamente, a lacuna do parágrafo: Nos estudos _____, um agrupamento de pessoas é constituído de modo que nenhuma delas tenha experimentado o desfecho de interesse, mas que todas tenham a oportunidade de experimentá-lo; as pessoas são classificadas de acordo com as características que possam se relacionar com o desfecho, sendo, então, observadas ao longo do tempo para ver quais delas experimentam o desfecho.

- Ecológicos.
- Transversais.
- De casos e controles.
- Ensaio clínico randomizado.
- De coorte.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015

(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DO AÇÚCAR – AL

50 – Com o objetivo de avaliar alguns fatores de risco na ocorrência de Doença Isquêmica do Coração (DIC), um estudo epidemiológico selecionou 280 pacientes com DIC e 553 pessoas sem história ou diagnóstico de DIC. Os resultados foram:

Hipercolesterolemia	com DIC	sem DIC	Total
Presente	115	83	198
Ausente	165	470	635
Total	280	553	833

A medida adequada para estimar a magnitude do efeito da hipercolesterolemia na ocorrência da DIC e seu respectivo valor, no estudo acima, é:

- Risco relativo: 1,95.
- Risco relativo: 3,9%.
- Odds Ratio: 3,9.
- Odds Ratio: 1,9%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015

(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES

51 – TEMA: Além dos fatores de risco bem conhecidos, o Vírus Epstein-Barr (EBV) pode desempenhar um papel significativo no Carcinoma Epidermoide de Boca (CEB). Para explorar o papel do EBV em CEB, a prevalência da infecção pelo EBV em células esfoliadas orais de casos de CEB e controles no nordeste da Tailândia foi investigada, e a associação de EBV com células da lesão tumoral foi confirmada. MÉTODOS: Células esfoliadas orais foram coletadas de casos de CEB e controles sem neoplasia. Células de lesões tumorais foram retiradas de pacientes com tumores para uma confirmação mais robusta da associação de EBV com CEB. DNA de EBV foi detectado por meio de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando iniciadores específicos para a DNA polimerase de EBV. As amostras positivas de DNA de EBV foram confirmadas ainda por nested PCR. RESULTADOS: O Vírus de Epstein-Barr foi detectado nas células esfoliadas orais de 45,05% de pacientes com tumores e 18,08% dos controles ($p < 0,001$). Da mesma forma, o EBV foi detectado em 32,5% das lesões tumorais. Mascar betel foi estatisticamente associado à prevalência de EBV (OR = 2,08), enquanto que nenhuma associação foi encontrada com o tabagismo e o consumo de álcool. O consumo de álcool e mascar betel foram significativamente associados com CEB (OR = 3,05 e OR = 5,05, respectivamente), mas o consumo de tabaco não foi associado. Curiosamente, EBV foi significativamente associado com CEB (OR = 3,76). CONCLUSÕES: A prevalência do Vírus Epstein-Barr está associada a CEB e parece ser reforçada por mascar betel, o que sugere que o EBV pode, juntamente com mascar betel, atuar como um importante fator de risco etiológico da CEB (*J Oral Pathol Med*, 2014. *Epub ahead of print*). Assinale, entre as alternativas abaixo, aquela que corretamente indica o tipo do estudo:

- Estudo observacional descritivo do tipo coorte transversal.
- Estudo observacional analítico do tipo coorte transversal.
- Estudo observacional descritivo do tipo coorte.

- Estudo observacional descritivo do tipo caso-controle.
- Estudo observacional analítico do tipo caso-controle.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015

(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

52 – Um estudo de coorte foi realizado para investigar fatores associados ao desenvolvimento de doença pelo vírus Ebola, entre indivíduos de uma comunidade com circulação do vírus em um país da África Ocidental, conforme a tabela a seguir.

	Doente com Ebola	Não doente	Total
Teve contato com indivíduos doentes	36	12	48
Não teve contato com indivíduos doentes	3	36	39
Total	39	48	87

Considerando os resultados apresentados na tabela, a melhor estimativa do risco relativo de desenvolvimento de doença relacionado a ter tido contato com indivíduos doentes é:

- 1,7.
- 3,7.
- 9,7.
- 36,0.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015

(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

53 – Se o resultado do Risco Relativo de um estudo de coorte for maior que um (1) e o intervalo de confiança deste resultado não passar pelo um (1):

- A medida de associação (Risco Relativo) evidencia que a exposição pode ser interpretada como fator de risco para o desfecho avaliado na coorte.
- A medida de associação (Risco Relativo) evidencia que não há associação entre a exposição e o efeito avaliado na coorte.
- A medida de associação (Risco Relativo) evidencia que a exposição pode ser interpretada como fator de proteção para o desfecho avaliado na coorte.
- O cálculo de medidas de associação (Risco Relativo) é inviabilizado por tratar-se de um estudo descritivo do tipo coorte.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015

(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

54 – Nos ensaios clínicos, a tentativa de evitar que os participantes e investigadores do estudo saibam qual tratamento está sendo administrado refere-se ao conceito de:

- Randomização.
- Mascaramento.
- Número necessário para tratar.
- Aleatorização.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

55 – Em campanhas de vacinação contra a rubéola no RS, usou-se vacinas de vírus vivo atenuado (cepa Zagreb) e houve temor de infecção em gestantes vacinadas inadvertidamente. Foi feito o seguimento de 149 crianças de mães vacinadas na gestação ao nascer. Dez apresentaram anticorpos e não houve diferença de intercorrências em relação ao grupo não exposto. *L. Minussi et al./Reproductive Toxicology 25 (2008) 120-123*. Esse resumo sugere que tipo de delineamento?

- Coorte retrospectiva.
- Coorte prospectiva.
- Transversal.
- Caso-controle.
- Ensaio clínico randomizado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

56 – SOBRE O DESEMPENHO DE TESTES DIAGNÓSTICOS, ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA:

- Um teste para rastreamento na população em busca de doença com grande número de casos oligossintomáticos deve ter alta especificidade.
- Suspeita clínica, potencialmente grave que indica uma intervenção invasiva, exige teste diagnóstico com alta sensibilidade.
- Testes diagnósticos em paralelo têm sua sensibilidade aumentada comparada com testes em sequência.
- Testes diagnósticos utilizados em sequência ou em paralelo possuem o mesmo potencial para confirmação diagnóstica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

57 – Pode-se afirmar que testes diagnósticos em série:

- Devem ser solicitados para exames de emergência.
- Aumentam a sensibilidade do processo diagnóstico.
- São utilizados em situações de baixo custo.
- São indicados em procedimentos de alto risco.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

58 – Ao iniciar sua atividade em uma unidade de saúde da família, um médico recebe a informação de que, no território onde atua, estão ocorrendo vários casos de sífilis neonatal. Ele decide reforçar com os profissionais de todas as equipes da unidade a utilização no pré-natal de

um teste de diagnóstico para a sífilis. A principal característica desse teste diagnóstico deve ser:

- Alta sensibilidade.
- Alta especificidade.
- Valor preditivo negativo elevado.
- Razão de probabilidade positiva baixa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

59 – O tipo de estudo epidemiológico caracterizado pela falta de controle e pelo número pequeno de indivíduos nele incluídos é conhecido por:

- Coorte retrospectivo.
- Coorte não concorrente.
- Série de casos.
- Caso-controle.
- Ensaio clínico controlado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO – SP

60 – Um estudo realizado em 20 países europeus para avaliar a relação entre o consumo de “gordura trans” (kg/per capita/ano) e o Índice de Massa Corpórea (IMC), encontrou uma correlação positiva, com um $r = 0,75$ ($p = 0,03$). Com base nestes resultados, é possível afirmar que:

- 75% dos casos de obesidade nestes países podem ser explicados pelo alto consumo de “gordura trans”.
- 75% das pessoas que consomem “gordura trans” tem alto IMC.
- O consumo de “gordura trans” está correlacionado com a prevalência de obesidade.
- 49% dos casos de obesidade nestes países podem ser explicados pelo alto consumo de “gordura trans”.
- 75% da variabilidade observada para o IMC pode ser explicada pela variabilidade observada para o consumo de “gordura trans”.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP

61 – São características dos estudos de coorte, EXCETO:

- Permitem estabelecer a prevalência da doença.
- A exposição pode ser obtida sem o potencial viés decorrente do desfecho já ser conhecido.
- Podem avaliar a relação da exposição com várias doenças.
- Podem ser concorrentes ou históricos.
- Requerem o arrolamento de um número muito maior de pessoas do que os estudos que apresentam o evento de interesse.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

62 – Considere um estudo de coorte sobre a associação entre um determinado tipo de cirurgia ocular e a ocorrência de acidentes automobilísticos. Para isso, decidiu-se investigar dois grupos, um de 175 motoristas que passaram pelo procedimento cirúrgico (C+) e outro de 105 motoristas sem história de cirurgia ocular (C–). O seguimento desses dois grupos de indivíduos computou 25 acidentes em 5.500.000 quilômetros dirigidos em C+ e 20 acidentes em 2.500.000 quilômetros dirigidos em (C–). Assumindo que os grupos são comparáveis em suas características, a alternativa que exprime, respectivamente, a medida de associação mais indicada e o seu valor aproximado é:

- Razão de taxas de incidência; 0,56.
- Risco atribuível; 0,21.
- Razão de *odds*; 1,41.
- Razão de proporções de incidência; 0,76.
- Taxa de prevalências; 0,75.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

63 – A medida de tendência central que corresponde ao percentil 50 de um conjunto de dados chama-se:

- Moda.
- Média aritmética.
- Mediana.
- Desvio-padrão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

64 – Estudos de coorte e de caso-controle são desenhos de estudos epidemiológicos do tipo:

- Experimentais.
- Observacionais.
- Quase experimentais.
- Naturalísticos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO JOÃO GOULART –
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ**

65 – Desenvolvendo um estudo de caso-controle sobre a relação entre o consumo de álcool e o câncer gástrico, um

pesquisador encontrou um valor de *Odds Ratio* de 12,7. Revendo seus dados, percebeu que havia uma correlação positiva entre o consumo de álcool e o tabagismo, sendo este também fator de risco para o câncer gástrico. Diante desses resultados, o tabagismo poderia ser considerado uma variável de:

- Seleção.
- Aferição.
- Confusão.
- Intermediação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

66 – Em um estudo epidemiológico observacional para avaliar o Uso de Drogas Injetáveis (UDI) no desenvolvimento de sorologia positiva para o vírus da hepatite C, o Risco Relativo (RR) de soroconversão associado ao UDI foi de 5,3 (IC 95% 1,5-10,1). Após ajuste pelo número de parceiros sexuais na vida, o RR reduziu para 4,0 (IC 95% 1,2-6,2). Com base nessas informações, assinale a alternativa CORRETA:

- A redução do Risco Relativo após ajuste aponta que o UDI não é fator associado à soroconversão.
- O número de parceiros sexuais deve ser considerado fator de confusão para a associação entre UDI e a soroconversão.
- O limite inferior de 1,2 do IC 95% sugere que o UDI não é fator de risco para a soroconversão.
- O risco de soroconversão associado ao UDI deve ser avaliado em um estudo experimental e não observacional.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

67 – Assinale a afirmativa CORRETA:

- O valor preditivo, seja positivo ou negativo, varia com a prevalência da doença.
- Quanto maior a sensibilidade de um teste, maior será seu poder preditivo positivo.
- Os testes de alta especificidade são muito usados para triagem de doenças.
- Quando a prevalência de uma doença for muito baixa, o valor preditivo positivo tenderá a ser alto.
- Sensibilidade de um teste é a relação entre verdadeiro-positivos entre todos os indivíduos que apresentam teste positivo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – BAHIA – BA



68 – Um estudo recrutou de outubro de 1999 a janeiro de 2001 cerca de 4.500 mulheres de clínicas ginecológicas de cinco países nórdicos para responderem um questionário de violência contra a mulher (Lancet 2003; 361:2107-13). Todas as mulheres atendidas neste período foram convidadas a participar, sendo que 77% delas aceitaram participar. As participantes preencheram o questionário de forma confidencial. O questionário apresentava questões correspondentes à idade, sexo, estado civil, números de partos, experiências de abuso físico, psicológico e emocional na vida, abusos relatados ou não nas consultas médicas, entre outras. A tabela abaixo apresenta alguns dos resultados da pesquisa:

Tabela: Porcentagem de frequências f(%) observadas de tipos de abuso na vida relatadas por 3641 pacientes do estudo.

Variáveis	Dinamarca f(%)	Finlândia f(%)	Islândia f(%)	No-ruega f(%)	Suécia f(%)	Total f(%) (IC95%)
Abuso na vida*	61	72	55	52	44	56 (54-58)
Físico	54	66	40	44	38	48 (38-66)
Emocional	30	37	28	23	19	27 (19-37)
Sexual	24	27	33	23	17	24 (17-33)

*IC 95% Intervalo de confiança de 95%; #Diferença entre os cinco países p<0,001. Fonte: Valores adaptados (Lancet 2003; 361: 2107-13)

O abuso, tanto físico, emocional como sexual não foi mencionado na última consulta médica por 97% das pacientes; IC 95% (96%-98%). Com base nessas informações, cite duas variáveis independentes do estudo epidemiológico realizado.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE – RS



69 – Associe os objetivos às fases do estudos terapêuticos.
1 - Identificar o intervalo de dose bem tolerado e seguro.
2 - Obter informação preliminar da relação entre dose e efeito.
3 - Identificar efeitos adversos incomuns.
4 - Identificar efeitos adversos comuns.

- 5 - Obter informação preliminar da eficácia do tratamento.
() Ensaio da fase I.
() Ensaio da fase II.
() Ensaio da fase III.

A sequência numérica CORRETA, de cima para baixo, da primeira coluna, é:

- a) 1 - 2 - 4.
b) 1 - 3 - 5.
c) 3 - 1 - 2.
d) 3 - 4 - 1.
e) 4 - 5 - 3.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MOINHOS DE VENTO – RS

70 – Determinado estudo randomizou cerca de 10.000 pacientes com alto risco cardiovascular para receberem atorvastatina 10 mg ou placebo, uma vez ao dia, por 5 anos. Ao final do seguimento, observou-se um efeito benéfico da atorvastatina, com 3% de mortalidade total, frente a 5% de mortes no grupo-controle. Sobre o anunciado, é CORRETO afirmar que:

- a) Em relação ao grupo placebo, a atorvastatina reduz a mortalidade em 50 vezes.
b) É necessário tratar 10 pacientes com atorvastatina por um ano para evitar uma morte.
c) É necessário tratar 50 pacientes com atorvastatina por cinco anos para evitar uma morte.
d) A redução relativa do risco com o uso de atorvastatina é de 2%.
e) A cada 1.000 pacientes tratados com atorvastatina por cinco anos, 50 beneficiam-se do seu uso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ERNESTO DORNELLES – RS

71 – Um estudo de coorte foi conduzido com o objetivo de investigar a eficácia de uma determinada vacina. Foi encontrado um Risco Relativo (RR) = 0,36, ao se compararem expostos com não expostos à vacinação. O Intervalo de Confiança (IC 95%) variou de 0,28 a 0,56. Tendo em mãos esses resultados, é CORRETO afirmar que:

- a) Houve proteção entre os vacinados, com uma redução de 36% no risco e um $p < 0,05$.
b) Os vacinados apresentaram proteção de 64%, mas não houve significância estatística.
c) Houve proteção entre os vacinados, com uma redução de 64% no risco e um $p < 0,05$.
d) O risco de doença foi 36% maior entre os vacinados, com um $p < 0,05$.
e) A informação não permite concluir sobre o efeito da vacinação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

72 – “Um dos passatempos favoritos de estudiosos da teoria da decisão é testar médicos em questões que envolvem estatísticas e os resultados são assustadores. Em um trabalho de 1982, David Eddy pediu a profissionais de saúde que estimassem a chance de uma paciente que apresentou mamografia positiva para neoplasia de fato ter a doença, considerando que a probabilidade de uma mulher ter câncer é de 1%, a sensibilidade do exame, de 80%, e a taxa de falso-positivos, de 9,6%. Cerca de 95% dos médicos cravaram que o risco era de 75%, quando a resposta certa é 7,7%. Se você fizer a conta, verá que de cem mulheres testadas, quase dez (9,6%) apresentarão falso-positivo e menos de uma (80% de 1%) será um positivo real. Não vou explicar aqui os vieses cognitivos que fazem os médicos e as pessoas, em geral, interpretarem números tão mal, mas, decididamente, é algo com que devemos nos preocupar.” Fonte: Schwartzman, Hélio. Cegueira Estatística. FOLHA DE SÃO PAULO, 12/10/2013. Considerando exatamente os parâmetros citados nessa simulação, verifica-se que:

- A especificidade é de 90,3%, pois a prevalência é de 1%.
- A taxa de falso-negativos é de 92,3%, pois a especificidade é de 7,7%.
- O valor preditivo negativo é de 7,7%, pois a especificidade é de 92,3%.
- O valor preditivo positivo é de 99,8%, pois a especificidade é de 0,2%.
- O valor preditivo positivo é de 7,7%, pois a especificidade é de 90,3%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE – PR

73 – Sobre o conjunto de critérios propostos por Bradford Hill (1965) para que uma associação entre exposição e desfecho seja considerada de causa e efeito, analise as proposições a seguir:

- O critério de temporalidade define que a exposição precede o desfecho.
- O critério da reversibilidade define que a redução da exposição é seguida por taxas mais baixas do desfecho.
- O critério de consistência define que a associação deve ser repetidamente observada por estudos diferentes, em populações diferentes.
- O critério de força define a necessidade de um grande risco relativo para a causalidade.
- Os critérios de Bradford Hill sobre associação de causa e efeito não são utilizados em estudos observacionais.

Estão CORRETAS:

- Apenas as alternativas I, II, III e IV.
- Apenas as alternativas I, II, IV e V.
- Apenas as alternativas I e V.
- Apenas as alternativas II, III, IV e V.
- Apenas as alternativas II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR

74 – Um plano de saúde que tem condição de produzir um resultado que corresponde ao que era realmente esperado é dito:

- Efetivo.
- Eficaz.
- Eficiente.
- Exequível.
- Factível.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF

75 – Com relação às ações de vigilância de doenças transmissíveis e não transmissíveis, julgue o item a seguir. Na análise epidemiológica, utilizam-se medidas de associação, a exemplo do Risco Relativo (RR), ou da razão de incidências, que expressa uma comparação matemática entre o risco de adoecer em um grupo exposto a um fator qualquer e o risco correspondente em um grupo não exposto ao mesmo fator. Um RR com valor de 1,0, por exemplo, indica presença de associação.

- CERTO.
- ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES

76 – Em um estudo de caso-controle sobre a relação entre eventos estressantes da rotina e risco de depressão, os casos informam muito mais sobre os eventos estressantes que os controles. Qual erro pode ter ocorrido?

- Viés de seleção.
- Viés de aferição não diferencial.
- Viés de aferição diferencial.
- Viés de confusão.
- Interação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES

77 – São características do estudo de coorte, EXCETO:

- Produz medidas diretas de risco.
- Vulnerável à perdas.
- Estudo de alto custo.
- Adequado para doenças de baixa frequência.
- Facilidade de análise.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

78 – Em um estudo epidemiológico, foram incluídas 100 crianças com a doença de Kawasaki e 100 crianças sem essa doença. Entre as crianças com a doença, 50 foram expostas ao composto químico C nas três semanas prévias ao diagnóstico. Entre as crianças sem a doença, 25 foram expostas ao composto químico C nas três semanas prévias ao diagnóstico. Nesse estudo, a melhor estimativa de associação entre exposição ao composto C e desenvolvimento de doença de Kawasaki é:

- 1,0.
- 1,5.
- 2,0.
- 3,0.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

79 – Um estudo realizado em Goiânia, utilizando as bases de texto do IBGE, avaliou uma amostra de indivíduos quanto aos fatores sociodemográficos e à sorologia positiva para rubéola. Foram avaliadas 400 pessoas sorteadas aleatoriamente, que concordaram em participar do estudo. Durante uma visita domiciliar, foi aplicado um questionário e colhida amostra de sangue dos participantes. Considerando-se o desenho desse estudo, a associação entre vacinação prévia e sorologia positiva para rubéola pode ser avaliada por meio:

- Do risco relativo.
- Da razão de riscos.
- Do risco absoluto.
- Da razão de prevalência.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

80 – No intuito de melhor conhecer a saúde da população, os fatores que determinam a evolução do processo da doença e o impacto das ações propostas para alterar o seu curso, desenvolveram-se numerosas maneiras de abordagem e investigação. Os estudos em base individual assumiram particular importância na moderna epidemiologia. Cada qual tem seus aspectos positivos e suas limitações, de modo que, conhecendo-os, pode-se antecipar as facilidades e dificuldades encontradas pelas pessoas que os utilizam. Com base em seus conhecimentos relacionados aos desenhos de estudos epidemiológicos, considere as afirmações a seguir de vantagem e desvantagem, respectivamente e, em seguida, assinale a alternativa com a CORRETA correlação.

I - Os dados referentes à exposição são conhecidos antes da ocorrência da doença; método impossível de ser aplicado em estudos etiológicos de doenças raras.

II - Muitos fatores de risco podem ser investigados simultaneamente; a interpretação dos resultados desses estudos é dificultada pela presença de fatores de confundimento.

III - Único tipo de estudo possível de realizar, em numerosas ocasiões, para obter informação relevante, com limitação de tempo e de recursos; é pouco prático para estudar doenças raras em amostras diferentes da população e não determina risco absoluto.

IV - Muitos desfechos clínicos podem ser investigados simultaneamente; é um estudo caro e não existe a impossibilidade de ajustar o tratamento (dose, duração etc.) às necessidades de cada indivíduo.

- I- Estudo de coorte; II- Estudo de caso-controle; III- Estudo transversal; IV- Ensaio clínico randomizado.
- I- Estudo de coorte; II- Estudo transversal; III- Ensaio clínico randomizado; IV- Estudo de caso-controle.
- I- Estudo de caso-controle; II- Estudo de coorte; III- Estudo transversal; IV- Ensaio clínico randomizado.
- I- Estudo transversal; II- Estudo de caso-controle; III- Ensaio clínico randomizado; IV- Estudo de coorte.
- I- Estudo de caso-controle; II- Ensaio clínico randomizado; III- Estudo transversal; IV- Estudo de coorte.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

81 – Um oncologista examinou 200 pacientes: 100 com leucemia e 100 sem leucemia. Nos pacientes com leucemia, identificou 75 deles expostos à radiação ionizante e, nos pacientes sem leucemia, 60 expostos à radiação ionizante. A medida de efeito desse estudo é:

- Risco atribuível e vale 60%.
- Odds Ratio* e vale 2.
- Odds Ratio* e vale 3.
- Risco relativo e vale 0,5.
- Razão de prevalência e vale 7.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

82 – Duzentas pessoas foram submetidas ao exame de um clínico que diagnosticou 40 pessoas com pneumonia, mas somente 20 foram confirmadas pelo exame radiológico. Entre essas, estavam 16 pessoas diagnosticadas pelo médico. Assinale a alternativa CORRETA quanto à atitude do médico:

- A acurácia foi de 86,0%.
- O valor preditivo positivo foi de 80,0%.
- O valor preditivo negativo foi de 86,7%.
- A sensibilidade foi de 40,0%.
- A especificidade foi de 97,5%.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



PROVA UNIFICADA DE SANTA CATARINA – SC

83 – Uma variável em um estudo epidemiológico consiste em uma característica específica a ser aferida para a explicação do fenômeno estudado. As variáveis podem ser classificadas a partir de sua natureza. Escolha, entre as alternativas abaixo, aquela que representa o tipo de variável utilizada para a classificação dos grupos sanguíneos (O, A, B e AB):

- Ordinal.
- Nominal.
- Contínua.
- Graduada.
- De distribuição.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

84 – Suponhamos que se descobriu uma nova forma de tratar uma certa patologia que leva ao óbito 12% dos pacientes, enquanto com este novo tratamento, a mortalidade cai cerca de 90%. Porém, persiste o risco de óbito por choque anafilático de 1% em pacientes em uso deste tratamento. Estimando o NNT (Número Necessário para Tratar) em 7,5 e o NNP (Número Necessário para Prejudicar) em 100, assinale a alternativa que melhor expressa o resultado deste novo tratamento:

- 11 pacientes salvos.
- 13 pacientes salvos para cada um prejudicado.
- 7,5 pacientes salvos para cada um prejudicado.
- 11 pacientes prejudicados.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – SP



85 – A questão que segue utiliza dados adaptados do inquérito nacional de prevalência de marcadores sorológicos de hepatites virais na população brasileira de 10 a 69 anos de idade realizado em 2006, pelo Ministério da Saúde. Em uma amostra representativa da população brasileira nesta faixa etária foram realizados testes sorológicos para as hepatites B e C. O tamanho da amostra foi de 20.000 indivíduos. Neste estudo foi considerado um nível de significância estatística de 5%. O quadro 1 mostra os resultados da investigação para hepatite B.

Quadro 1 - Resultado dos testes sorológicos para a hepatite B. Brasil, 2006

Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBs Ag	HBeAg	Número de Indivíduos
-	-	-	-	18.400
+	-	-	-	10
-	+	-	-	1.500
-	+	+	-	70
-	+	+	+	20

O inquérito investigou também alguns potenciais fatores de risco para infecção progressiva pelo vírus da hepatite C. O quadro 2 traz alguns resultados dessa investigação.

Quadro 2 - Fatores investigados quanto a sua associação com teste positivo para anti-HCV, Brasil, 2006

Fator	Razão de chances para Anti-HCV+	Intervalo de 95% de confiança	p
Idade (anos)	1,02	1,01 - 1,04	0,001
Uso de Droga Injetável	6,65	2,47 - 17,9	0,0001
Escolaridade nível médio e superior	0,67	0,49 - 0,92	0,013
Renda > 3 salários mínimos	0,80	0,63 - 0,98	0,04
Injeção com seringa de vidro	1,52	0,97 - 2,36	0,06
Hospitalização			
- Nos últimos 12 meses	1,90	1,03 - 3,51	0,04
- Durante a vida	1,44	0,94 - 2,21	0,09
Rede sanitária			
- Fossa séptica	1,39	0,91 - 2,12	0,13
- Esgoto a céu aberto, rio ou córrego	2,53	1,38 - 4,64	0,003

Outro exame para diagnóstico para hepatite C (teste A) foi testado nesta mesma amostra de 20.000 indivíduos e comparado com seu padrão-ouro. Ambos os testes foram feitos na totalidade da amostra. O teste A resultou positivo em 360 indivíduos. A sensibilidade do teste A é de 90% e, nessa amostra, seu valor preditivo positivo foi de 75% = $\frac{3}{4}$. Baseando-se nos dados do parágrafo acima, estime a prevalência de hepatite C na amostra, indicando os cálculos.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

86 – Analise os resultados encontrados em um estudo de coorte hipotético onde foram verificados fatores preditores de não adesão a medicamentos antirretrovirais em pacientes com AIDS.

XY - Fatores associados à não adesão ao tratamento com antirretrovirais entre pacientes com AIDS no período de 2004 a 2007.

Variáveis	Risco Relativo	IC 95%
Escolaridade		
Até 4 anos	3,8	(1,8 - 4,8)
4 - 8 anos	2,5	(0,9 - 5,0)
> 8 anos	1,0	-
Comportamento sexual		
Homossexual	3,0	(0,9 - 5,0)
Heterossexual	1,0	-
Sexo		
Masculino	6,5	(3,5 - 8,0)
Feminino	1,0	-
Estado civil		
Casado	1,0	-
Solteiro	1,9	(1,4 - 2,1)

Como fator (es) de risco para não adesão ao tratamento, estatisticamente significativo (s), foi/foram encontrado (s) :

- Sexo feminino.
- Comportamento homossexual.
- Escolaridade < 8 anos.
- Estado civil solteiro, sexo masculino, escolaridade < 4 anos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP



87 – Um estudo foi realizado em hospitais de uma região acompanhando uma amostra de crianças nascidas com baixo peso e outra de crianças nascidas com peso adequado para a idade gestacional. Foram coletados dados sobre o uso de medicamentos e internações nos 3 primeiros anos de vida. TRATA-SE DE UM ESTUDO:

- Coorte, pois o baixo peso foi considerado exposição.
- Transversal, pois foi coletada amostra da população num dado período.
- Experimental, pois foram avaliados os medicamentos utilizados no período.
- Ensaio clínico, pois foram avaliadas variáveis clínicas no período.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****RIO DE JANEIRO – RJ**

88 – Para investigar a associação entre consumo de chocolate e risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE), pesquisadores realizaram um estudo de coorte prospectivo com 37.103 homens suecos. O risco relativo de AVE comparando indivíduos do quartil de maior consumo de chocolate (mediana de 62,9 gramas/semana) com o quartil mais baixo (mediana de 0 grama/semana) estimado em modelo multivariado foi 0,83 (Intervalo de Confiança 95% 0,70-0,99). É possível concluir que:

- Consumo elevado de chocolate está associado com maior risco de AVE.
- Associação entre consumo de chocolate e risco de AVE não existe.
- Consumo elevado de chocolate está associado com menor risco de AVE.
- Fraca associação encontrada pode ser explicada por confundimento, pois não tem significância estatística.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO – RJ**

89 – Em relação às medidas de associação usadas nos estudos epidemiológicos, escolha a opção CORRETA:

- Nos desenhos longitudinais prospectivos, tanto o RR (Risco Relativo) quanto a RT (Razão de Taxas) são medidas mais precisas do risco do desfecho.
- O OR (*Odds Ratio*) não pode ser usado quando o desenho do estudo é coorte, pois essa medida de associação é exclusiva de estudos caso-controle.
- Em estudos de coorte, a melhor medida é o RR (Risco Relativo), o qual, nos ensaios clínicos randomizados ou nos estudos caso-controle, não pode ser calculado.
- Caso utilizada, a análise de sobrevivência possibilitaria o cálculo do OR (*Odds Ratio*) ou do HR (*Hazard Ratio*).
- O RR (Risco Relativo) é a melhor medida de associação somente nos estudos em que a medida de frequência trabalha com pessoa-tempo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

90 – Em relação aos estudos caso-controle, é INCORRETO que:

- Quanto à seleção dos casos, o estudo pode ser pareado ou não pareado.
- Quanto à origem dos casos, o estudo pode ser de casos incidentes ou prevalentes.
- Inadequado para estudar doenças raras.
- Trata-se de um estudo sujeito a muitos vieses.
- Pode-se estimar a razão de chances de exposição.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****– SUS – SÃO PAULO – SP**

91 – Quanto aos conceitos epidemiológicos abaixo, está CORRETO:

- Os estudos de caso-controle são aqueles que partem da causa (exposição) para o efeito (doença).
- Doenças infecciosas emergentes são causadas por agentes conhecidos que estavam sob controle, mas tor-

naram-se resistentes às drogas antimicrobianas comuns ou estão se expandindo rapidamente, em incidência ou em área geográfica.

- Estudo epidemiológico de incidência é baseado em investigações que produzem “instantâneos” da situação de saúde de um determinado grupo ou comunidade; é também chamado de estudo transversal.
- Risco absoluto é a probabilidade de ocorrência (ou frequência) de um dado evento em uma população sob risco, por um período de tempo.
- Estudos de coorte são os que determinam a prevalência de um fator de risco ou de uma doença em uma determinada população.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****– SUS – SÃO PAULO – SP**

92 – A tabela abaixo apresenta os dados combinados dos diversos estudos que avaliaram o efeito da profilaxia antimicrobiana na prevenção de pielonefrite, em crianças portadoras de Refluxo Vesicoureteral (RVU), nos seus vários graus.

Grau de RVU	Número de crianças estudadas	Número de estudos	Risco Relativo (Intervalo de Confiança de 95%)
0	549	3	0,62 (0,30 - 1,27)
I e II	455	5	0,94 (0,49 - 1,80)
III	347	6	0,74 (0,42 - 1,29)
IV	122	3	0,69 (0,39 - 1,20)
V	5	1	0,40 (0,08 - 1,90)

Pelos dados expostos, é CORRETO afirmar que:

- Aparentemente não há vantagem no uso de profilaxia antimicrobiana na prevenção de pielonefrite em crianças com RVU.
- A profilaxia antimicrobiana, para a prevenção de pielonefrite, é aceitável apenas no grau V de RVU.
- A profilaxia antimicrobiana parece ser útil na prevenção de pielonefrite em crianças com RVU, independentemente da intensidade do mesmo.
- A profilaxia antimicrobiana parece ser benéfica, na prevenção de pielonefrite, apenas nos graus I, II e III de RVU.
- A profilaxia antimicrobiana, para a prevenção de pielonefrite, só se justifica nos graus IV e V de RVU.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ**

93 – Em um hospital local, um obstetra resolveu estudar a frequência da depressão pós-parto na consulta de revisão pós-parto. Com esse intuito, realizou um inquérito epidemiológico no qual 326 mulheres foram entrevistadas na consulta de revisão puerperal, entre 6 e 8 semanas pós-parto, e utilizou-se de um questionário padronizado. Em relação a esse estudo, trata-se de:

- Estudo de coorte, que fornecerá a incidência da doença.
- Estudo do tipo “série de casos”, que fornecerá a incidência da doença.
- Estudo caso-controle aninhado, que não permite o cálculo de prevalência ou incidência de doenças.
- Estudo transversal, que fornecerá a prevalência da doença.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

94 – Mediante a redução dos casos de difteria na população brasileira e crescentes desafios em sua vigilância e controle, um estudo avaliou a eficácia do método “bacterioscopia” no diagnóstico da infecção pelo *C. diphtheriae* em uma população da grande São Paulo. Leia as assertivas abaixo:

I. A “bacterioscopia” foi positiva em 23 dos 34 pacientes com cultura positiva para *C. diphtheriae*, definindo uma sensibilidade de 67,6%;

II. Dos 905 pacientes com “bacterioscopia” negativa, 894 estavam com cultura negativa para *C. diphtheriae*, determinando um valor preditivo negativo do teste diagnóstico para difteria na população estudada de 98,7%;

III. O valor preditivo depende da acurácia do teste e da prevalência da doença na população em estudo.

A opção CORRETA é:

- Apenas a assertiva I é verdadeira.
- Apenas as assertivas I e II são verdadeiras.
- Apenas as assertivas II e III são verdadeiras.
- Todas as assertivas são verdadeiras.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
– SUS – BAHIA – BA

95 – Os estudos ecológicos ou de agregados correspondem a um desenho de pesquisa que tem como unidade de análise um conjunto de indivíduos. Além dos problemas comuns a toda investigação epidemiológica, este tipo de estudo possui limitações que lhe são próprias. A principal restrição a esse tipo de desenho diz respeito:

- A não permitir o estudo de grandes populações.
- A ser difícil de conduzir ao que se refere à obtenção dos dados.
- A dificuldade em usar dados secundários, o que pode acarretar um alto custo.
- A ser vulnerável à chamada falácia ecológica.
- A sua incapacidade de gerar hipótese.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO
RIO GRANDE DO SUL – RS

96 – Por dezoito anos, foram seguidas 88.647 mulheres, a fim de se buscar informações sobre sua dieta. Nesse período, foram realizadas cinco coletas, utilizando-se questionários. Foram calculados os Riscos Relativos (RR) de desenvolver câncer de mama invasivo, considerando Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%), de acordo com as categorias de nutrientes e os alimentos ingeridos. Durante o período de seguimento, 4.107 mulheres apresentaram câncer invasivo de mama. Comparado ao quintil inferior de ingestão, o RR e o IC 95% das mulheres no quintil superior foi de 1,02 (0,92–1,14) para proteínas animais, 0,93 (0,83–1,05) para carne vermelha e 0,89 (0,79–1,00) para todas as carnes. Os resultados não diferem por presença ou ausência de menopausa ou história familiar de câncer de mama. Considerando o estudo acima, pode-se afirmar que:

a) A ingestão de carne ou peixe durante a vida dessas mulheres está associada a um risco aumentado de câncer de mama invasivo.

b) Com o limite inferior do intervalo de confiança apresentados, não se pode concluir que a carne e o peixe sejam fatores de risco associados ao aparecimento de câncer de mama invasivo.

c) Trata-se de um estudo cujo delineamento é um estudo ecológico.

d) Trata-se de um estudo cujo delineamento é uma coorte retrospectiva.

e) Existem vieses de confusão importantes que não foram considerados para análise da associação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

97 – A avaliação do colo uterino por ultrassonografia transvaginal entre a 20ª e a 24ª semana da gestação pode ser útil na identificação do risco para o parto prematuro espontâneo. Estudo realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(5): 562-7) avaliou 1.958 gestantes entre 34 e 37 semanas de gestação. Aquelas com comprimento do colo inferior a 20 mm foram classificadas como risco para o parto prematuro espontâneo. Os resultados do estudo na predição de parto prematuro mostraram valores preditivos negativos superiores a 90%, enquanto que os valores preditivos positivos foram baixos, entre 42% e 58%. Acerca desse estudo, considere as seguintes afirmativas:

- O valor preditivo positivo de um teste depende da prevalência da doença em uma população específica e da especificidade do teste;
- Considerando os resultados do estudo, diante de um teste negativo pode-se evitar internações e intervenções desnecessárias;
- O baixo valor preditivo positivo indica uma sensibilidade baixa;
- O valor preditivo negativo de um exame é o poder de distinguir os verdadeiros negativos em relação ao total de doentes.

Assinale a alternativa CORRETA:

- Somente as afirmativas 1 e 2 são verdadeiras.
- Somente as afirmativas 2 e 3 são verdadeiras.
- Somente as afirmativas 3 e 4 são verdadeiras.
- Somente as afirmativas 1, 3 e 4 são verdadeiras.
- As afirmativas 1, 2, 3 e 4 são verdadeiras.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

98 – Em relação à possibilidade de erros (vieses) nos estudos clínicos, assinale a CORRETA:

- O viés de confusão pode ocorrer quando o fator de confusão está distribuído de maneira igual entre os grupos.
- O viés de aferição acontece quando o processo de coleta das variáveis do estudo é sistematicamente igual nos dois grupos.
- O viés de seleção distorce os resultados pelo modo com que os participantes são recrutados.
- O erro tipo I ou alfa acontece quando o teste não mostra significância quando na verdade existe.
- O erro tipo II ou beta acontece quando o teste estatístico mostra diferença quando na verdade ela não existe.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

99 – Dos seguintes Riscos Relativos (RR) e respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC), pode ser considerado fator de risco para uma determinada doença:

- a) RR = 0,8 IC (0,6 - 1,2).
- b) RR = 1,0 IC (0,7 - 1,4).
- c) RR = 4,0 IC (0,9 - 5,8).
- d) RR = 8,6 IC (0,5 - 10,3).
- e) RR = 2,1 IC (1,8 - 2,4).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2012****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

100 – Em trabalho prospectivo, visando estudar a potassemia (em mEq/L) de pessoas com e sem nefropatia, foram selecionados dois grupos de nove indivíduos. Nos



controles, já em ordem crescente, os resultados obtidos foram 3,8 - 4,1 - 4,3 - 4,3 - 4,3 - 4,5 - 4,5 - 4,8 - 5,0, a partir dos quais foram definidas a média, a mediana e a moda. Comparando-se os valores destas três expressões de tendência central, conclui-se que:

- a) A média e a moda são iguais.
- b) A moda e a mediana são iguais.
- c) A mediana e a média são iguais.
- d) Os três parâmetros diferem entre eles.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP**

101 – Um programa de rastreamento de câncer só é considerado eficaz se for capaz de:

- a) Produzir aumento nas taxas de incidência da doença.
- b) Produzir redução nas taxas de incidência da doença.
- c) Detectar a doença em estádios iniciais.
- d) Aumentar as taxas de sobrevivência global.
- e) Reduzir a taxa de mortalidade específica pela doença.





1 COMENTÁRIO Para resolver essa questão, a primeira coisa que temos que fazer é montar a tabela dos estudos. Nesse caso, vai ficar assim: (VER TABELA).

Voltando à pergunta do caso, qual é a melhor estimativa de associação? Ou seja, qual é o OR? $OR = (50 \times 75) / (25 \times 50) = 3$. Resposta: letra D.

	Doença	Sem a doença	Total
Com Produto químico C	50 (valor dado)	25 (valor dado)	75 (valor calculado)
Sem Produto químico C	50 (valor calculado)	75 (valor calculado)	125 (valor calculado)
	100 (valor dado)	100 (valor dado)	200 (valor calculado)

**32 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: 67 (66,67 ou 66,7 ou 10.000/150 ou 1.000/15 ou 200/3).

GABARITO PÓS UNIFESP: 67 (66,67 ou 66,7 ou 10.000/150 ou 1.000/15 ou 200/3).

2 COMENTÁRIO Para começar, como se calcula o Número Necessário de Tratamento (ou NNT)? Através do cálculo da divisão de 1 pela redução absoluta do risco, da seguinte maneira: $1/\text{RAR}$. E como se calcula a Redução Absoluta do Risco (RAR)? Através da diferença da incidência de óbito entre os

não expostos à medicação (placebo) e os expostos a mesma: $\text{RAR} = \text{incidência morte não expostos} - \text{incidência morte expostos}$.
 $\text{RAR} = 750/10.000 - 600/10.000 = 150/10.000 = 15/1.000$.
Voltando ao cálculo do NNT. $1/\text{RAR} = 1 / 15/1.000 = 1 \times 1.000/15 = 66,67$ (gabarito da questão).



3 COMENTÁRIO Vamos fazer uma revisão: FASES DA EXPERIMENTAÇÃO DE UM NOVO MEDICAMENTO: FASE PRÉ-CLÍNICA: Toda molécula identificada em experimentações *in vitro* obtendo potencial terapêutico deve ser aplicada em animais antes de ser utilizada em seres humanos. Buscam informações preliminares sobre a atividade farmacológica e a segurança do produto. Estima-se que 90% das substâncias sejam eliminadas nesta fase. FASE I: São os primeiros ensaios envolvendo seres humanos com novas substâncias. Geralmente realizados em voluntários sadios. Tem como objetivo avaliar, de forma preliminar, a segurança (não eficácia) e estabelecer o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da nova substância. Avaliação preliminar da dose e intervalo da substância que pode ser administrada. FASE II (pesquisa terapêutica piloto): geralmente realizada em pequeno número de

pacientes para os quais o novo medicamento possa ser benéfico. Tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança em curto prazo, e determinar melhor a dose a ser utilizada. Iniciam-se os estudos controlados com placebo. FASE III (pesquisa terapêutica ampliada): envolve um grande número de pacientes. Objetiva terminar a eficácia e segurança em curto e longo prazo das diversas formulações do novo princípio ativo, e estabelecer o valor terapêutico do medicamento. Compara o novo medicamento com o tratamento padrão existente para a mesma condição. FASE IV (pesquisa pós-comercialização): estudos de farmacovigilância (inquéritos, caso-controle, coortes etc). Objetiva detectar a incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas, determinar os efeitos do produto em longo prazo, avaliar os efeitos do produto em populações não estudadas. Resposta, item A.

**02 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: Aceitar números somente dentro do intervalo, incluindo os extremos. $S = 91$ a 92% OU $95/104$; $E = 54$ a 55% OU $150/274$; $VPP = 43$ a 44% OU $95/219$.

.....

4 COMENTÁRIO A questão deseja que o aluno calcule a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo. Vamos relembrar esses conceitos primeiro: a sensibilidade é a capacidade que um teste tem de detectar os verdadeiros positivos nos indivíduos verdadeiramente doentes. É calculada pela seguinte fórmula: $S = a/(a + c)$. Logo: $95/(95 + 9) = 95/104$ ou $91,35\%$. A especificidade é a capacidade de um teste diagnóstico identificar os verda-

deiros negativos nos indivíduos verdadeiramente sadios. É calculada pela seguinte fórmula: $E = d/(b + d)$. Portanto: $150/(150 + 124) = 150/274$ ou $54,74\%$. O Valor Preditivo Positivo é a proporção de indivíduos verdadeiramente positivos em relação aos diagnosticados positivos pelo teste. É calculada pela seguinte fórmula: $VPP = a/(a + b)$. Logo: $95/(95 + 124) = 95/219$ ou $43,38\%$. Dessa forma nossa resposta é: sensibilidade = $91,35\%$, especificidade = $54,74\%$ e valor preditivo positivo = $43,38\%$.



5 COMENTÁRIO A questão apresentada tem como fator mais importante a análise da tabela. Nela, vemos que em todos os graus de RVU, independente do nº de estudos e de crianças, o uso de antimicrobiano na prevenção de pielonefrite foi considerado um fator de proteção (risco relativo < 1). Todavia, quando olhamos para o “intervalo de confiança”, que é o valor que simboliza o real efeito do teste numa população,

vemos que em TODOS os casos esse intervalo passa pelo 1, atingindo valores, inclusive, acima dele (considerado como fator de risco). Logo, concluímos que em nenhum dos casos há significância estatística, não havendo vantagem no uso de profilaxia antimicrobiana na prevenção de pielonefrite em crianças com RVU, que é exatamente o que afirma a letra A, resposta correta da questão.



6 COMENTÁRIO A redução relativa do risco responde à seguinte pergunta: “qual foi a redução de morte nos pacientes de experimento?”. É calculada por: $1 - RR$ (Risco Relativo). O Risco Relativo é a incidência dos expostos / incidência dos não expostos. No estudo 4S é calculado por: $1 - 3,3/5 = 0,34$. No estudo WOSCOPS é calculado por: $1 - 1/1,5 = 0,33$. Dessa forma, assertiva I correta. A redução absoluta do risco nos responde a pergunta: “de todos os casos da doença nos expostos, quais foram os casos exclusivamente relacionados ao fator de estudado?”. É calculado por: $I_e - I_{ne}$. No grupo 4S: $5\% - 3,3\% = 1,7\%$. No grupo WOSCOPS: $1,5\% - 1,0\% = 0,5\%$.

Assim, assertiva II correta. O NNT (Número Necessário ao Tratamento) responde à pergunta: “é necessário tratar quantos doentes para evitar um evento?”. É calculado por $1 / RAR$ (Redução Absoluta do Risco). A RAR é calculada por: incidência de morte no grupo-controle - incidência de morte no experimento. No grupo 4S: $1/1,7\% = 58,8$. No grupo WOSCOPS: $1/0,5\% = 200$. Logo, assertiva III incorreta. É preciso tratar aproximadamente 59 pacientes no grupo da prevenção secundária para evitar 1 morte enquanto que no grupo da prevenção primária é preciso tratar 200 pacientes para evitar o evento. Portanto, opção C correta.



7 COMENTÁRIO Sobre as medidas de associação em estudos epidemiológicos, vamos analisar as alternativas: A – Correta. Nos desenhos longitudinais prospectivos (ex.: coorte prospectiva, ensaio clínico), as medidas de associação calculadas são o RISCO RELATIVO (mais frequente, que consiste na razão entre a incidência do desfecho nos expostos e a incidência do desfecho nos não expostos) e a RAZÃO DE TAXAS. Essa última é calculada quando a medida de incidência escolhida é a densidade de incidência (em que o denominador incorpora o tempo que cada indivíduo participou do estudo: “pessoa-tempo”). B – Incorreta. Apesar de a razão de chances (*odds ratio*) ser uma medida típica dos estudos de caso-controle, não há nada que a impeça de ser calculada em estudos de coorte. Neste caso, a medida será chamada de razão de chances

de incidência (ou *odds ratio* de incidência). É calculada pela chance de ter a doença (desfecho) entre os expostos, dividida pela chance de ter a doença entre os não expostos. C – Incorreta. O erro nesta afirmativa está em dizer que o risco relativo NÃO pode ser calculado nos ensaios clínicos randomizados. D – Incorreta. A medida obtida em análises de sobrevivência é apenas o *Hazard Ratio* (HR), que pode ser calculado tanto pelo método de Kaplan-Meier, quanto pelo método estimador atuarial ou tábua de vida. E – Incorreta. Nos estudos em que a medida de frequência for a densidade de incidência (que trabalha com pessoa-tempo), a medida de associação calculada é a razão de taxas, e não o risco relativo! O risco relativo é calculado a partir da incidência (ou proporção de incidência, ou incidência cumulativa). Resposta certa: letra A.



8 COMENTÁRIO Vamos rever o enunciado: O obstetra estudou a FREQUÊNCIA DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO nas consultas. Realizou um INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO, por meio de um questionário padronizado, aplicado a 326 puérperas. Esse estudo tem a capacidade de revelar a PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO nessa amostra selecionada de puérperas; logo, trata-se de um ESTUDO TRANSVERSAL. Uma modalidade desse tipo de estudo são os inquéritos de morbidade (no caso, a depressão pós-parto), com a identificação direta de casos. Vamos recordar os demais estudos epidemiológicos abordados nas alternativas: O ESTUDO DE COORTE (alternativa “A”) é um estudo INDIVIDUADO-OBSERVACIONAL-LONGITUDINAL (PROSPECTIVO OU RETROSPECTIVO). É o único capaz de abordar hipóteses etiológicas produzindo medidas de incidência e, por conseguinte, medidas diretas de risco. Os desenhos de COORTE PROSPECTIVOS partem da observação de grupos comprovadamente expostos ou não a um fator de risco suposto como causa de doença a ser detectada no futuro (efeito). Nesse caso, é possível o cálculo das INCIDÊNCIAS nos expostos e nos não expostos e, ainda, do Risco Relativo e do Risco Atribuível, mas não da PREVALÊNCIA DE DOENÇAS; portanto, esse tipo de estudo não responde à questão. Assim, alternativa “A” = incorreta. SÉRIES DE CASOS (alternativa “B”) são ESTUDOS OBSERVACIONAIS que implicam em descrições de grupos de pacientes com uma determinada doença. Esse tipo de estudo pode ajudar a fornecer observações preliminares, inconclu-

sivas e, mais raramente, a formular hipóteses; porém, não tem capacidade para fornecer a INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO, o que torna incorreta a alternativa “B”. O ESTUDO DE CASO-CONTROLE é um estudo INDIVIDUADO-OBSERVACIONAL-LONGITUDINAL-RETROSPECTIVO, concebido para investigar associações etiológicas em doenças com baixa incidência (raras) e/ou condições com período de latência prolongado. Nesse estudo, parte-se do desfecho ou do efeito que se pretende estudar, e a informação sobre a exposição ao fator (causa) é obtida retrospectivamente. O ESTUDO CASO-CONTROLE ANINHADO pode reproduzir todas as informações de um ESTUDO DE COORTE, INCLUSIVE A INCIDÊNCIA DA DOENÇA, quando é conduzido no interior de uma coorte conhecida. Veja que esse também não é o tipo de estudo de que trata o enunciado da questão, portanto, a alternativa “C” é incorreta. Os ESTUDOS TRANSVERSAIS (DE CORTE TRANSVERSAL, SECCIONAIS OU DE PREVALÊNCIA) consistem na observação direta de uma quantidade planejada de indivíduos em um único momento no tempo, ou seja, fator e efeito são observados em um mesmo momento. Assim, produzem um retrato instantâneo da situação de saúde de uma população, ou de um grupo de indivíduos. Sua designação precisa é de um estudo INDIVIDUADO-OBSERVACIONAL-SECCIONAL. Neste tipo de estudo, só é possível calcular a PREVALÊNCIA DA DOENÇA ou do desfecho de interesse. Observe que é justamente o ESTUDO TRANSVERSAL que caracteriza o exposto no enunciado, sendo a alternativa “D” CORRETA.



9 COMENTÁRIO Para responder essa questão, a melhor coisa é montar a tabela de validação dos testes de diagnóstico. Vamos lá: Por partes, pelos dados forne-

cidos, vamos à 1ª tabela. Agora é só completar. Vide 2ª tabela. Portanto, Sensibilidade = $80/200 = 0,4 = 40\%$; Especificidade = $240/260 = 0,92 = 92\%$. Resposta: letra E.

	Diabetes	Sadio	Total
Teste positivo	80	20	
Teste negativo			
Total	200	260	460

	Doente	Sadio	Total
Teste positivo	80	20	100
Teste negativo	120	240	360
Total	200	260	460



10 COMENTÁRIO O conceito expresso na questão é o da falácia ecológica, um viés que pode surgir nos estudos agregados. O que é isso? Nos estudos ecológicos, os dados são agregados, e não individuados, pois analisam toda a população. Dessa forma, não se sabe o que está acontecendo com o indivíduo. Por exemplo, observou-se, através de um estudo ecológico, que a população do Rio de Janeiro está sujeita à epidemia de hepatite A e que existe associação deste agravo com a

existência da precária rede de esgoto na cidade. Mas será que isso é verdade também para os moradores de áreas ricas ou somente para os moradores de áreas mais pobres? É claro que para moradores de áreas mais pobres! Se a análise fosse individual, isso poderia ser mais facilmente observado. Esse erro que ocorre ao se generalizar uma situação para toda a população, frequente nos estudos ecológicos, é a chamada **falácia ecológica**. Resposta: letra D.



11 COMENTÁRIO Os testes múltiplos podem ser feitos de duas maneiras: ou em série, ou em paralelo. Vamos lembrar as suas características. Em série: é a realização de testes consecutivos, ou seja, um de cada vez. Neste caso, todos os testes precisam ter o resultado positivo para confirmar o diagnóstico. Sendo um dos exames negativo, o teste é suspenso. Aumenta a especificidade e diminui a sensibilidade. Em paralelo: é a realização de vários testes diagnósticos ao mesmo tempo, sendo o resultado positivo de qualquer teste considerado diagnós-

tico. Aumenta a sensibilidade e diminui a especificidade. Vamos pelas alternativas agora: Letra A: incorreta, pois na emergência precisamos de exames sensíveis. Letra B: incorreta, pois diminuem a sensibilidade. Quem aumenta a sensibilidade são os testes em paralelo. Letra C: incorreta, pois como são múltiplos e precisam ser todos positivos, aumentam o custo. Letra D: correta, pois como apresenta alta especificidade, confiaremos no resultado positivo, não levando os pacientes a procedimentos desnecessários. Portanto, resposta: letra D.



12 COMENTÁRIO Vamos lembrar cada um desses vieses. Seleção: ocorre quando eu seleciono os indivíduos que irão participar do meu estudo de forma errada. Exemplo: eu seleciono um grupo com idade média bem mais elevada do que outro em um estudo que investiga a longevidade. Aferição: ocorre quando a medição dos pacientes ocorre de forma errada. Exemplo: fazer um estudo sobre pressão arterial com o esfigmomanômetro

quebrado. Confusão: ocorre quando um segundo (ou terceiro ou quarto...) fator de risco, diferente do que eu estou estudando, leva ao mesmo desfecho do meu estudo. Um bom exemplo foi visto no enunciado da questão, pois, no estudo comentado, o tabagismo (segundo fator de risco) também leva ao desfecho avaliado (câncer), embora não seja o fator de risco em foco (uso de álcool). Concluindo, resposta: letra C.



13 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas: Letra A – Incorreta. Para a situação de confundimento existir ou para o viés de confusão existir, é necessário que NÃO EXISTA COMPARABILIDADE ENTRE EXPOSTOS E NÃO EXPOSTOS. Ou seja, o que causa o confundimento é justamente a existência de diferenças entre os grupos para além da exposição. Por isso, uma das estratégias que reduzem o viés de confusão em ensaios clínicos é a randomização (distribuição aleatória de indivíduos em ambos os grupos). Letra B – Incorreta. É exatamente o contrário. O viés de aferição, ou viés de informação, é aquele que ocorre quando o processo de coleta das variáveis do

estudo é sistematicamente DESIGUAL nos grupos, e não igual. Letra C – Correta. O viés de seleção resulta dos procedimentos utilizados para a seleção dos participantes e/ou de fatores que influenciam a participação no estudo. Letra D – Incorreta. O erro tipo 1 (ou alfa) é aquele que decorre de uma conclusão FALSO-POSITIVA. Ou seja, é encontrar associação, significância estatística, quando ela, na verdade, NÃO existe (e ocorreu pelo acaso). Letra E – Incorreta. O erro tipo 2 (ou beta) é o inverso do erro tipo 1. É o erro de um teste estatístico quando ele NÃO detecta associação, quando ela EXISTE. Ou seja, é a conclusão FALSO-NEGATIVA. Resposta certa: letra C.



14 COMENTÁRIO Questão muito simples e clássica em concurso. Para sabermos se uma variável indica risco ou proteção, devemos analisar o Risco Relativo (RR). Se o RR for maior que 1,0, trata-se de um fator de risco. Se for menor que 1,0, trata-se de um fator de proteção. Para sabermos se é estatisticamente significativo ou não, devemos olhar o Intervalo de Confiança. Se este abranger o valor unitário (incluir a unidade), **NÃO É SIGNIFICATIVO**. Se o risco relativo = 1,0 (não há diferença entre os grupos) estiver contido no intervalo, é porque existe

grande chance (95% de probabilidade) de não haver diferença entre os grupos. Ou seja, se o intervalo inclui valores para o RR maiores do que 1,0 e inclui a própria unidade, significa que o achado $> 1,0$ não é confiável, por isso não é “estatisticamente significativo”. Portanto, basta olharmos os IC e descobriremos que: escolaridade até 4 anos, comportamento homossexual, sexo masculino e estado civil solteiro são FATORES DE RISCO com RR maiores que 1 e intervalo de confiança que não inclui a unidade (1,0). Melhor resposta, item D.



15 COMENTÁRIO Os estudos de série de casos são do tipo observacional. São considerados séries de casos quando houver descrição de 3 a 10 casos. Se for menos que isso, chamamos de relato de caso. Trata-se de um estudo meramente descritivo, em que são apresentadas as características de uma determinada doença. É útil para o estudo de doenças raras, em que existe uma menor

disponibilidade de casos. Como principais desvantagens destes estudos, temos as conclusões que se baseiam em poucos casos, não possuem amostragem representativa e metodologia capaz de validar associação causal, não há grupo-controle para comparação, não quantifica a prevalência na população e a metodologia de diagnóstico não é padronizada. Melhor resposta: item C.



16 COMENTÁRIO Pelas alternativas: Letra A: correta. Com o $RR > 1$ podemos pressupor que o fator é de risco, e com o IC só com valores acima de 1, englobando o RR, temos que o estudo tem significância estatística. Letra B: incorreta, pois para isso o RR tem que ser igual a 1 ou o IC

deve englobar o valor unitário. Letra C: incorreta, pois para ser de proteção, o RR tem que ser menor do que 1. Letra D: incorreta, pois o RR é a medida de associação dos estudos longitudinais prospectivos (COORTE). Portanto, resposta: letra A.



17 COMENTÁRIO Questão que em um primeiro momento parece complicada, mas não é. Para respondê-la temos que montar a tabela de validação dos testes diagnósticos. Vamos lá: (Ver 1ª tabela) Vamos colocar um hipotético número de 1000 mulheres que participaram do estudo. Dessas, 1% tem a doença, a sensibilidade é 80% e a taxa de FP é de 9,6%. (Ver 2ª tabela) Agora completamos a tabela: (Ver 3ª tabela) Assim fica bem mais tranquilo. Vamos aos cálculos: VPN = $895/897 = 99,8\%$; VPP = $8/103 = 7,7\%$; Especificidade = $895/990 = 90,3\%$; Taxa de falso-negativos = $2/10 = 20\%$. Analisando as afir-

mativas: Letra A: INCORRETA. Apesar de o valor da especificidade estar correto, ele não é devido à prevalência de 1% da doença. A especificidade e a sensibilidade não variam de acordo com a prevalência da doença! Letra B: INCORRETA. Como visto anteriormente, a taxa de FN é igual 20% e a especificidade é igual a 90,3%. Letra C: INCORRETA. Como visto anteriormente, o VPN é igual a 99,8% e a especificidade é igual a 90,3%. Letra D: INCORRETA. Como visto anteriormente, o VPP é igual a 7,7% e a especificidade é igual a 90,3%. Letra E: CORRETA. Portanto, resposta: letra E.

	Doença	Sem a doença	Total
Teste +	VP	FP	
Teste -	FN	VN	

	Doença	Sem a doença	Total
Teste +	8 (sensibilidade de 80%)	95 (9,6% de falso-positivos, ou seja, 9,6% de 990)	
Teste -	FN	VN	
	10 (prevalência da doença de 1%)	990 (calculado a partir dos doentes e do total de participantes)	1.000 (número hipotético)

	Doença	Sem a doença	Total
Teste +	8 (sensibilidade de 80%)	95 (9,6% de falsos-positivos, ou seja, 9,6% de 990)	103
Teste -	2	895	897
	10 (prevalência da doença de 1%)	990 (calculado a partir dos doentes e do total de participantes)	1.000 (número hipotético)



18 COMENTÁRIO Pelas alternativas: Letra A: INCORRETA, pois são longitudinais. Letra B: INCORRETA, pois os grupos são separados de acordo com a exposição (risco). Letra C: INCORRETA, pois são separados de acordo ou não com a exposição. Letra D: CORRETA. São observacionais (não existe inter-

venção), longitudinais (tem acompanhamento), individuados (cada indivíduo é analisado) e prospectivos (parte do risco para o desfecho). Letra E: INCORRETA, pois como partem do risco para o desfecho, os casos novos (incidência) vão surgindo no decorrer do estudo. Resposta: letra D.



19 COMENTÁRIO Os valores preditivos de um teste diagnóstico dependem, essencialmente, de três fatores: sensibilidade, especificidade e a prevalência da doença. Lembrando que tanto a sensibilidade quanto a especificidade são características do teste e não apresentarão variação mediante a prevalência. Partindo desta premissa, as relações entre as variáveis são: Quanto maior a sensibilidade, maior será o valor preditivo negativo da doença, isto é, maior será a probabilidade de um resultado negativo

significar que o paciente em questão é sadio. Quanto maior a especificidade, maior será o valor preditivo positivo da doença, isto é, maior será a probabilidade de um resultado positivo significar que o paciente é portador da doença em análise. Por último, quanto maior a prevalência da doença, maior será o valor preditivo positivo e menor será o valor preditivo negativo, o que significa, por outro lado, que uma doença rara terá valor preditivo positivo menor e valor preditivo negativo maior. Portanto, resposta: letra B.



20 COMENTÁRIO Vamos a uma breve revisão do estudo do tipo caso-controle: É aquele estudo que analisa casos (doentes) e controles (sadios), “olhando para trás” buscando a ocorrência, ou não, de fator de risco no passado. Dessa forma, OBSERVACIONAL, INDIVIDUADO, LONGITUDINAL e RETROSPECTIVO. Agora, vamos analisar cada alternativa: A) Correta. Exatamente isso. Por não terem o “acompanhamento” proposto no estudo de coorte, os estudos de caso-controle são menos dispendiosos. B) Correta. Perfeito e pelo mesmo motivo.

C) Correta. Por começarem com a doença “na mão”, que seriam os casos, é o melhor estudo para doença rara. D) Correta. A medida de associação desses estudos é o *Odds Ratio* ou razão de chances. Ele estima o risco relativo. E) Incorreta: Incidência? De jeito nenhum. O melhor estudo para análise de incidência é o estudo de coorte, que espera os casos novos acontecerem. Aqui os casos já são selecionados desde o início, não oferecendo chance de saber se são novos ou antigos. Dessa forma, única alternativa incorreta é letra E.



21 COMENTÁRIO Vamos analisar o desenho do estudo: Trata-se de um estudo individuado (pesquisa indivíduo por indivíduo), observacional (não há manipulação do fator em estudo) e longitudinal prospectivo, partindo do risco (exposição de interesse) para

o desfecho (avaliar o surgimento de uma doença). Os indivíduos são separados em dois grupos: expostos e não expostos e avalia-se, ao longo do tempo, o aparecimento da doença/agravo. É um clássico estudo de coorte prospectiva. Portanto, opção B correta.



22 COMENTÁRIO Questão que fala sobre erros sistemáticos (ou viés), que são aqueles erros de estudos epidemiológicos que podem ser modificados. Diferente do que ocorre nos erros aleatórios, que não podem ser modificados. Em relação aos vieses, temos três principais: 1 - Viés de seleção: que ocorre quando a seleção dos grupos é equivocada. Exemplo: se escolhermos um grupo de pacientes muito mais graves do que um outro para testar uma nova medicação, muito provavelmente, os mais graves vão morrer mais, independente da nova medicação; 2 - Viés de aferição: que ocorre quando existem erros na medida e/ou na classificação de indivíduos. Exemplo: em um estudo que eu meço o peso dos pacientes, eu uso uma balança descalibrada em um dos grupos. Esse viés pode ser diferencial (exemplo: se eu usar essa mesma balança descalibrada em um

só grupo) ou não diferencial (exemplo: se eu usar essa balança descalibrada em ambos os grupos); 3 - Viés de confusão: que ocorre quando um terceiro fator interfere no resultado. Exemplo: se estamos estudando o efeito do tabagismo e do câncer de esôfago, mas esquecemos que o álcool também é um fator de risco, que pode interferir no meu estudo e “confundi-lo”. Voltando à questão, observamos um clássico viés de aferição, pois é normal que em estudos de caso-controle, os casos lembrem muito mais da exposição do que os controles, que muitas vezes nem deram valor a exposição estudada. E, como esse viés só atinge um grupo, é diferencial. Resposta: letra C. Mas e a interação? Trata-se basicamente de uma forma de reduzir o efeito modificador do viés de confundimento, associando o outro fator. Assim, nada tinha a ver com a questão.



23 COMENTÁRIO A questão nos mostra que houve uma variação do valor preditivo positivo de um mesmo teste, quando aplicado em populações diferentes. Vamos lembrar que a sensibilidade e a especificidade são valores intrínsecos de um teste e não sofrem influência da prevalência, já os valores predi-

tivos sofrem. Uma população com maior prevalência vai apresentar uma maior quantidade de valores positivos, aumentando com isso o VPP. Já uma população com baixa prevalência vai apresentar poucos resultados positivos, com isso, diminuindo o VPP. Portanto, resposta: letra D.



24 COMENTÁRIO Variáveis podem ser classificadas da seguinte forma: 1. **Variáveis Quantitativas (numéricas):** são as características que podem ser medidas em uma escala quantitativa, ou seja, apresentam valores numéricos que fazem sentido. Podem ser contínuas ou discretas. **a) Variáveis discretas:** características mensuráveis que podem assumir apenas um número finito ou infinito contável de valores e, assim, somente fazem sentido valores inteiros. Geralmente são o resultado de contagens. Exemplos: número de filhos, número de bactérias por litro de leite, número de cigarros fumados por dia. **b) Variáveis contínuas:** características mensuráveis que assumem valores em uma escala contínua (na reta real), para as quais valores fracionais fazem sentido. Usualmente devem

ser medidas através de algum instrumento. Exemplos: peso (balança), altura (régua), tempo (relógio), pressão arterial, idade. 2. **Variáveis Qualitativas (ou categóricas):** são as características que não possuem valores quantitativos, mas, ao contrário, são definidas por várias categorias, ou seja, representam uma classificação dos indivíduos. Podem ser nominais ou ordinais. **a) Variáveis nominais:** não existe ordenação dentre as categorias. Exemplos: sexo, cor dos olhos, fumante/não fumante, doente/sadio. **b) Variáveis ordinais:** existe uma ordenação entre as categorias. Exemplos: escolaridade (1º, 2º, 3º graus), estágio da doença (inicial, intermediário, terminal), mês de observação (janeiro, fevereiro (...), dezembro). Dessa forma, percebemos que ambas variáveis são quantitativas. Resposta: letra B.



25 COMENTÁRIO Trata-se de uma questão sobre a interpretação do risco relativo. Sabemos que o Risco Relativo (RR) é a medida de associação calculada em estudos de coorte. Ele mede quantas vezes maior é o risco (ou em que percentual é maior) de ter o desfecho no grupo de indivíduos expostos, em comparação ao risco de ter o desfecho entre os não expostos. Como é uma medida RELATIVA, se for = 1,0, significa não haver diferença entre expostos e não expostos com relação ao risco para o desfecho. Se for < 1,0, significa que a exposição é um fator de PROTEÇÃO, pois o risco dos expostos é MENOR que o risco nos não expostos. Por outro lado, se o RR for > 1,0, a exposição é um FATOR DE RISCO para a doença, já que os expostos possuem um risco MAIOR do que os não expostos de apresentar a

doença. Temos que avaliar ainda mais uma informação, a partir dos dados fornecidos no enunciado. O intervalo de confiança. Se ele incluir a unidade, significa que existe a possibilidade de o verdadeiro valor para esta medida de associação (RR), na população geral, ser = 1,0. Neste caso, mesmo que o valor encontrado para o RR na amostra de participantes do estudo tenha sido < 1,0, a associação não terá sido estatisticamente significativa. No entanto, se o intervalo permanecer abaixo da unidade, pode-se dizer que a associação encontrada foi estatisticamente significativa. **Como o RR é < 1,0 e o intervalo de confiança NÃO incluiu a unidade**, podemos concluir que o maior consumo de chocolate, efetivamente, reduziu o risco de ter AVE (associação estatisticamente significativa). Resposta certa: letra C.

**03 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Sensibilidade – Aumenta.*

.....

26 COMENTÁRIO O que acontece com a sensibilidade de um teste quando reduzimos o seu ponto de corte para o diagnóstico de uma patologia? Vamos pensar em termos de diabetes. Se diminuirmos o ponto de corte da glicemia de jejum para 90 mg/dl, o que ocorrerá? Praticamente todos os verdadeiro-positivos serão detectados

no exame. Muito provavelmente não passará nenhum paciente diabético pelo exame sem que o mesmo apresente resultado positivo. Portanto, podemos afirmar que a redução do ponto de corte de um teste gera um aumento na sensibilidade de um teste (e também uma redução da especificidade).



27 COMENTÁRIO Questão sobre conceitos em epidemiologia. Vamos lembrá-los: - Eficácia: grau no qual uma intervenção produz um efeito benéfico sob condições ideais. Tem relação, portanto, com a validade interna. - Efetividade: grau no qual uma intervenção executa o que foi previsto sob condições reais. Tem relação, portanto, com a validade externa. Os ensaios

clínicos que se utilizam dela são baseados na intenção de tratar, estabelecida no início do estudo. - Eficiência: efeito ou resultado do esforço realizado, expresso sob a forma de recursos e tempo. Tem relação, portanto, com o custo-benefício e, assim, o NNT. - Exequível e factível são sinônimos e se referem a algo executável. Dessa forma, resposta A correta.



28 COMENTÁRIO Vamos pelas afirmativas: I - correta. Estudos analíticos são aqueles que testam hipóteses, investigam a associação entre fatores de risco e um agravo à saúde. Permitem calcular medidas de associação como risco relativo, *Odds Ratio*. São exemplos: caso-controle, coorte, ensaios clínicos. II - correta. Expostos e não expostos ao fator em estudo, no caso dos estudos de coorte, e doentes e não doentes no caso dos estudos de caso-controle. III - correta. Pois ambos acompanham

os integrantes no estudo, seja olhando para trás no caso dos estudos caso-controle, ou para frente, no caso dos estudos de coorte. IV - incorreta, pois o viés de recordação é um grande problema dos estudos de caso-controle. Os participantes têm que voltar ao passado para se lembrar se foram ou não expostos, existindo uma grande tendência dos doentes lembrarem mais. V - correta, pois não existe a intervenção com medicamento, vacina, cirurgia. Portanto, resposta: letra B.



29 COMENTÁRIO Questão sobre as propriedades dos testes diagnósticos. Vamos analisar as assertivas: I – Verdadeira. A sensibilidade é a proporção de indivíduos com teste positivo entre todos os doentes (indivíduos positivos pelo padrão-ouro). Se considerarmos como padrão-ouro a cultura, temos um total de 34 doentes. O teste que está sendo avaliado (bacterioscopia) foi positivo em 23 desses 34 casos. Logo, a sensibilidade será calculada por $23/34$, que dá 0,676 ou 67,6%. II – Verdadeira. O Valor Preditivo Negativo (VPN) é a probabilidade de um indivíduo não ter a doença, dado que um teste foi negativo. Então, neste

caso, será a probabilidade (ou a proporção) de indivíduos negativos para a cultura (padrão-ouro), entre todos os indivíduos negativos para o teste da bacterioscopia. Ou seja: $VPN = 894/905 = 0,987 = 98,7\%$. III – Verdadeira. Diferentemente da sensibilidade e da especificidade, propriedades de um teste diagnóstico que NÃO dependem da prevalência, os valores preditivos (positivo e negativo) são influenciados, tanto pela sensibilidade e especificidade do teste, como pela prevalência da doença na população. Como todas as assertivas são verdadeiras, a resposta certa é a letra D.



30 COMENTÁRIO O estudo em questão visava estudar a possível associação entre o consumo de “gordura trans” e o índice de massa corporal, em 20 países europeus. Seus achados mostraram uma correlação positiva ($r = 0,75$) por possuir um coeficiente “r” maior que zero (0). A força dessa correlação está na análise do diagrama de dispersão que se forma com os dados estatísticos. O diagrama de dispersão mostrará que a correlação será tanto mais forte quanto mais próximo estiver o coeficiente de -1 ou $+1$, e será tanto mais fraca quanto mais próximo o coeficiente estiver de zero. Neste cenário, existem algumas opções: a) Correlação perfeita negativa ($r_{xy} = -1$): quando

os pontos estiverem perfeitamente alinhados, mas em sentido contrário. b) Correlação negativa ($-1 < r_{xy} < 0$): quando valores crescentes da variável X estiverem associados a valores decrescentes da variável Y, ou vice-versa. c) Correlação nula ($r_{xy} = 0$): quando não houver relação entre as variáveis X e Y, ou seja, quando os valores de X e Y ocorrerem independentemente, não existe correlação entre elas. d) Correlação positiva ($0 < r_{xy} < 1$): se os valores crescentes de X estiverem associados a valores crescentes de Y. e) Correlação perfeita positiva ($r_{xy} = 1$): corresponde ao caso anterior, só que os pontos (X,Y) estão perfeitamente alinhados. Portanto, resposta: letra C.



31 COMENTÁRIO As pessoas têm tendência a mudar seu comportamento quando são alvo de interesse e atenção especial no estudo, independente da natureza específica da intervenção que possam estar recebendo. Os exemplos são vários, como aquelas pessoas que

passam a tomar a medicação de maneira mais correta antes da consulta médica, passam a fazer dieta antes de colher exames de sangue etc. Esse fenômeno é classicamente conhecido como efeito Hawthorne. Portanto, resposta: letra B.



32 COMENTÁRIO Bem, como fazer essa questão? Em partes... Primeiro devemos avaliar o valor pontual da medida de associação, lembrando que, se acima de 1, deve-se considerar um fator de risco; abaixo de 1, um fator de proteção; e igual a 1, não há associação. Depois devemos avaliar se há significância estatística através da comparação do valor pontual da medida de associação com o Intervalo de

Confiança (IC). Se o IC englobar a medida de associação e não englobar o valor unitário, teremos associação estatística. Por exemplo: OR de 1,2 e IC 1,1-2,3 haverá significância; se OR de 1,2 e IC 0,3-2,8 não haverá. Agora ficou fácil. Olhando para a tabela, precisamos de um valor de OR acima de 1,0 (fator de risco) com IR todo abrangendo valores acima de 1,0. Única resposta possível: letra D.



33 COMENTÁRIO Vamos pelas alternativas: Letra A: correta, pois eles são relativamente baratos, comparados aos estudos de coorte, pois não necessitam de longos acompanhamentos, nem de tamanhos amostrais grandes para se chegar a uma análise estatística adequada, com poder de comparação (poder estatístico); Letra B: correta. Como ele parte do desfecho, em busca de informações sobre a exposição, ele é relativamente vantajoso para doenças raras (em que estudos de coorte seriam inviáveis, pois seria necessário acompanhar um número maior de indivíduos durante um longo período de tempo até que o desfecho fosse observado); Letra C: correta. Sim, pois não necessitam de longos acompanhamentos, nem de tamanhos amostrais grandes para se chegar a

uma análise estatística adequada, com poder de comparação (poder estatístico); Letra D: incorreta, pois um dos aspectos metodológicos mais importantes nos estudos de caso-controle e que são suscetíveis a erros que podem se traduzir em vieses do estudo, é a seleção dos casos e controles. Há, inclusive, técnicas específicas para isso, como o pareamento, que visa minimizar esse tipo de viés que, se não for executado adequadamente, pode levar a viés de seleção nos grupos de comparação; Letra E: correta, dificilmente, neste tipo de estudo, há perdas de seguimento, ou perdas no acompanhamento, pois são estudos relativamente rápidos, de curta duração, que não exigem longos acompanhamentos e, com isso, minimizam as perdas. Portanto, resposta: letra D.



34 COMENTÁRIO A questão é sobre a *RECEIVER OPERATOR CHARACTERISTIC OU CURVA ROC*, que é a forma de representar a relação entre a sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico. Para ser construída,

é criado um diagrama que represente a sensibilidade e a especificidade. O ponto de maior acurácia é aquele que vai propiciar uma maior área abaixo da curva. Quem faz isso? O ponto A. Já o de pior acurácia é o ponto E. Resposta: letra A.



35 COMENTÁRIO Vamos pelas alternativas: letra A: INCORRETA. Os estudos de coorte determinam a incidência, pois eles começam investigando o fator de risco em questão até o surgimento de casos novos. Letra B: CORRETA, pois são estudos que começam comparando duas populações sem o determinado agravo em questão, porém uma exposta ao fator de risco que queira ser pesquisado e outra não exposta. Letra C: CORRETA, pois como começam da exposição a um determinado efeito, esse mesmo pode levar a várias doenças. Exemplo: investigação de uma população exposta ao tabagismo pode ter como desfecho diversos agravos, como neoplasias

e DPOC. Letra D: CORRETA. Podem ser retrospectivos (históricos), na qual tanto o risco quanto o agravo já aconteceram, ou prospectivos (concorrentes) na qual se acompanha os pacientes expostos a determinado fator até a observação do possível desfecho que ainda está por vir. Letra E: CORRETA. O que ele quis dizer? Ele quis dizer que os estudos de coorte precisam muito mais de pessoas para participar do que os de caso-controle, pois como esse último já parte da doença, já selecionamos todos os indivíduos de interesse. Já os de coorte, muita gente não vai ficar doente mesmo que exposta a um determinado fator. Por isso um grupo de estudo maior. Resposta: letra A.



36 COMENTÁRIO Os dados epidemiológicos podem ser classificados a partir de sua natureza em DADOS QUALITATIVOS (CATEGÓRICOS) ou DADOS QUANTITATIVOS (NUMÉRICOS). Os dados qualitativos são aqueles cujos valores possíveis são categorias ou características não mensuráveis. Podem ser subdivididos em ORDINAIS, seguem uma hierarquia (ex.: estágios de uma

doença, ASA, NYHA), e NOMINAIS, quando não existe hierarquia de importância (ex.: sexo dos indivíduos, grupo sanguíneo). Os dados numéricos também podem ser subdivididos em DISCRETOS, resultados de contagem (ex.: número de filhos, frequência cardíaca), e CONTÍNUOS, resultado de medições (ex.: altura, temperatura, peso). Resposta, opção B.



37 COMENTÁRIO Para sabermos qual a medida de associação utilizada, inicialmente, devemos definir o tipo de estudo empregado. Vejamos, trata-se de um estudo observacional (não será feita nenhuma intervenção), individuado (não será avaliada uma população, mas sim cada indivíduo), transversal (não haverá acompanhamento,

somente será avaliado em um único momento através de um questionário). Em resumo: Observacional – Individuado – Transversal => Estudo Seccional ou Transversal. Nesse tipo de estudo, somente podemos determinar a prevalência. Logo, a medida de associação utilizada será a razão de prevalência. Melhor resposta, item D.



38 COMENTÁRIO Vamos pelas afirmativas: A) Correta. O *Odds Ratio* é a medida clássica dos estudos do tipo caso-controle e é também conhecida como razão dos produtos cruzados ($A \times D/B \times C$). Segundo a tabela temos: $60 \times 60/40 \times 40 = 2,25$ B) Incorreta. Se calcularmos a incidência da doença nos expostos/incidência da doença nos não expostos, perceberemos que esse

valor é maior que a unidade (> 1) e portanto, a exposição é um fator de risco e não de proteção. Ficaria assim: $60/100 / 40/100 = 1,5$. C) Correta. A incidência nos expostos é de: $60/(60 + 40) = 0,6$ ou 60%. D) Correta. A incidência nos não expostos é de: $40/(40 + 60) = 0,4$ ou 40%. Como a questão deseja saber qual é a alternativa incorreta, resposta: letra B.



39 COMENTÁRIO A questão já fala que o estudo é caso-controle. Portanto, a medida de associação é a razão de chances ou razão de riscos ou *Odds Ratio*. Ela responde à seguinte pergunta: “quantas vezes mais chances os indivíduos expostos têm de vir a desenvolver

a doença em relação aos indivíduos não expostos?”. É calculado pela seguinte fórmula: axd/bxc . Vamos montar a tabela 2x2 clássica para resolvermos a questão. Ao calcularmos, temos: $56 \times 85/38 \times 63 = 1,99$. Dessa forma, resposta: letra B.

	Doença	Sem doença
Fator de risco	56	63
Sem fator de risco	38	85



40 COMENTÁRIO Vamos lembrar o conceito de *Odds Ratio* = razão dos produtos cruzados (OR): O OR pode ser utilizado pelos diferentes estudos (inclusive em coortes); no entanto, nos estudos caso-controle se estabelece a medida que estima o Risco Relativo. Quanto mais rara for uma doença, mais o OR se aproxima do RR. Interpretação: Se $OR = 1$, identificaremos que o estudo não apresentou relação de associação

entre efeito e fator. Se $OR > 1$, existirá a possibilidade de o fator ser de risco, já que no grupo de casos a presença do fator teve maior proporção. Se $OR < 1$, existirá a possibilidade de o fator ser de proteção, já que no grupo dos controles a presença do fator teve maior proporção. O OR é calculado pela fórmula: $A \times D / B \times C$. Nesse caso: $350 \times 200 / 35 \times 200 = 10$. Portanto, opção C correta.



41 COMENTÁRIO Vamos classificar o estudo primeiro. É de intervenção (impacto na prescrição de progesterona), longitudinal (gestantes para avaliar no futuro a presença ou não de parto prematuro), prospectivo (medicamento ou não para o desfecho do parto) e individualizado, pois cada gestante será avaliada individualmente quanto ao uso do medicamento. Portanto, é um

ensaio clínico! Até aí tudo bem, mas a resposta deve ser a letra B ou a letra D? Muito bem, randomizado não é, pois a seleção não foi aleatória. Quem ia na UBS de Copacabana não recebia, quem ia na UBS do Engenho da Rainha recebia. Além disso, também não era duplo-cego, pois os pesquisadores sabiam que iriam ou não fazer o medicamento. Resposta: letra B.



42 COMENTÁRIO

Vamos a uma breve revisão: A randomização é o método usado em ensaios clínicos controlados para distribuir os participantes ao acaso, de tal maneira que cada paciente tenha a mesma probabilidade de cair em um ou em outro grupo, ou seja, de receber uma ou outra intervenção (ex.: droga ou placebo). Isso evita, por exemplo, que o investigador coloque no grupo que vai testar a droga os indivíduos com características clínicas melhores, que terão maiores probabilidades de responder à terapêutica. **EVITA O ERRO DE SELEÇÃO.** Uma observação importante sobre a randomização é que ela não somente equilibra os fatores que sabidamente afetam o prognóstico, mas também equilibra os fatores desconhecidos, conseguindo evitar também o viés de confusão (confundimento). Frente a isso, vamos analisar

as alternativas: A) Correta. Em um processo de randomização, a seleção dos indivíduos que irão compor o grupo da intervenção e o grupo-controle é feita de forma aleatória. Com isso, cada paciente, no processo de seleção tem a **MESMA CHANCE** de ficar em um grupo ou no outro (seleção aleatória). Esse procedimento reduz o viés de seleção. B) Incorreta. A randomização não garante probabilidades de desfecho semelhantes, pelo contrário. O que se busca avaliar, neste tipo de estudo (ensaios clínicos randomizados) é se existe diferença entre os grupos. C) Incorreta. A randomização não tem esse objetivo, mas sim o de tornar os grupos homogêneos em relação as suas características, a fim de serem comparáveis. D) Incorreta. As características devem ser semelhantes entre os grupos. Portanto, resposta: letra A.



43 COMENTÁRIO Vamos entender o desenho desse estudo: individuado (analisou indivíduo por indivíduo por meio de questionário), observacional (não houve intervenção, apenas coleta de dados) e transversal (não houve acompanhamento, foi analisado fator de exposição e efeito no mesmo momento). Portanto, trata-se de um clássico estudo TRANSVERSAL ou de PREVALÊNCIA ou SECCIONAL. Vamos lembrar algumas de suas características: são estudos em que a exposição ao fator ou causa está presente no mesmo momento que o efeito analisado.

Portanto, esse modelo apresenta-se como uma fotografia ou corte instantâneo que se faz em uma população por meio de uma amostragem, examinando os integrantes da amostra, a presença ou ausência da exposição e a presença ou ausência do efeito (ou doença). Possui como principais vantagens o fato de serem de baixo custo, e por praticamente não haver perdas de seguimento. Dessa forma, percebemos que o gabarito correto é a letra D. Ok, mas por que não ecológico? Porque vamos lembrar que o ecológico é um transversal agregado e não individuado.



44 COMENTÁRIO Vamos fazer uma breve revisão primeiro: o Número Necessário para Tratar (NNT) é a medida utilizada para avaliar a significância clínica. É matematicamente representada pelo inverso da Redução Absoluta de Risco. $NNT = 1/RAR$ expressa o número de pacientes que devem ser tratados por um período de tempo para obter um evento favorável (em caso de tratamento) ou para prevenir um evento desfavorável (em caso de profilaxia). Por exemplo, se uma droga tem um

NNT igual a cinco, em relação ao evento morte, significa que cinco pacientes devem ser tratados com ela para que uma morte adicional seja evitada. Já o Número Necessário para Prejudicar (NNP) é calculado da mesma maneira que o NNT, porém relacionado ao aumento do risco absoluto da intervenção. Se o NNT é = 7,5 e o NNP é = 100, se dividirmos $100 / 7,5$, encontraremos o valor de 13. Ou seja, será necessário salvar 13 doentes para prejudicar 1. Resposta: letra B.



45 COMENTÁRIO Vamos analisar cada alternativa para encontrarmos a incorreta: A) Incorreta. As medidas de frequência (prevalência, incidência), como o próprio nome já diz, tem como objetivo analisar a ocorrência, a frequência do desfecho, e não medir associações; B) Correta. O risco relativo é uma medida de associação, assim como a razão e chances (OR). Essas medidas avaliam o risco (ou chance) de ter um desfecho (ou de ter tido a exposição, se for um estudo de caso-controle) entre dois grupos (frequentemente o grupo de expostos e não expostos); C) Correta. Quanto menor a prevalência de uma doença, mais o OR se torna uma boa estimativa

do RR. Esse é um dos motivos pelos quais os estudos de caso-controle são mais apropriados para doenças raras. D) Correta. A razão de prevalência é a relação entre a prevalência nos expostos dividida pela prevalência dos não expostos, e é sim a medida de associação característica do estudo transversal. Perfeita e conceitual; E) Correta. O RR é calculado pelo risco de ter o desfecho (óbito) no grupo dos expostos dividido pelo risco de ter o desfecho nos não expostos (controles). Então, temos que fazer o seguinte cálculo: $RR = 0,15/0,20 = 0,75$. Dessa forma, somente a alternativa A encontra-se incorreta, sendo, portanto, a resposta da questão.



46 COMENTÁRIO Reparem que foi um estudo do tipo caso-controle: partiu do DESFECHO (DIC) para avaliar o risco (hipercolesterolemia). Com essa informação já conseguimos eliminar as alternativas A e B já que a medida de associação

desse tipo de estudo é o OR e não o risco relativo (clássico dos estudos de coorte). O *Odds Ratio* é calculado pela fórmula $(b \times c)/(a \times d)$. Ao analisarmos a tabela, temos que: $OR = 115 \times 470/165 \times 83 = 3,9$. Portanto, opção C correta.



47 COMENTÁRIO Questão para analisar o RR e o intervalo de confiança. O que temos? RR com e sem ajuste de número de parceiros maior do que 1. Portanto, o fator em pesquisa é de risco. E o IC? Com e sem ajuste o IC só englobou valores acima de 1. Portanto, houve significância estatística. Agora, um ponto foi interessante: quando ajustado, o RR caiu. Por que isso? Porque o número de parceiros sexuais é um fator de confusão, pois está ligado tanto ao risco

(uso de drogas), quanto ao desfecho (hepatite C). Vamos analisar as alternativas: Letra A: INCORRETA, pois como dito anteriormente, o número de parceiros está relacionado à soroconversão. Letra B: CORRETA. Já explicada. Letra C: INCORRETA, pois 1,2 é maior do que 1, sendo, então, considerado um valor para o risco. Letra D: INCORRETA, pois estudos observacionais longitudinais também avaliam o risco. Não precisam de intervenção. Portanto, resposta: letra B.



48 COMENTÁRIO Pelas alternativas: Letra A: correta. Vamos entender com o seguinte exemplo: se estivermos falando de uma doença relativamente rara ou de baixa prevalência (ex.: câncer), não será viável realizar estudos de coorte, nos quais os indivíduos entram sadios e o pesquisador os acompanha ao longo do tempo até o aparecimento da doença. Neste caso, são mais interessantes os estudos que já partem dos indivíduos doentes e analisam a exposição no passado (ex.: estudos tipo caso-controle); Letra B: correta, pois se for um medicamento ou vacina, será um estudo do tipo intervencionista ou de intervenção (ex.: ensaio clínico). Por outro lado, se for uma exposição relacionada a algum comportamento (ex.: tabagismo, consumo de álcool), será do tipo observacional; Letra C: correta. O conheci-

mento existente sobre a relação exposição e desfecho tem impacto direto na escolha do tipo de estudo, pois não se pode planejar um estudo epidemiológico e definir o seu delineamento sem antes ter o entendimento sobre a relação entre exposição e desfecho, os seus fatores de confusão e de modificação de efeito; Letra D: incorreta, pois os resultados não são importantes para sua escolha, senão, teremos estudos tendenciosos. O que importa não é o resultado e sim a confiança nele; Letra E: correta. Os recursos disponíveis também são um aspecto importante na escolha do tipo de estudo epidemiológico, pois há estudos mais caros e custosos, como os estudos de coorte e há estudos menos custosos, como os estudos de caso-controle e os estudos transversais. Portanto, resposta: letra D.



49 COMENTÁRIO Estudo de Coorte: trata-se de um estudo do tipo observacional, em que os indivíduos são acompanhados ao longo de um período; portanto, longitudinal. Nesse caso, “partimos” dos fatores de risco “em direção” à doença. Os fatores de risco podem, inclusive, ser raros (uma vez que selecionaremos pacientes com esses fatores desde o início); entretanto, a doença não! Em resumo: OBSERVACIONAL – LONGITUDINAL – INDIVIDUADO. Pode ser prospectivo ou retrospectivo (a chamada coorte histórica ou

não concorrente). Esse tipo de coorte (não concorrente) é caracterizado tanto pelos fatores de risco quanto o desfecho (a doença) estarem no passado! Sempre partimos dos fatores de risco em direção ao desfecho, ainda que ambos ocorram no passado! Todas as opções são corretas, com exceção do item D. Qual é o problema dessa alternativa? Ele não é adequado às doenças de baixa frequência, pois partimos dos fatores em direção à doença. Logo, se ela for de baixa frequência, nem pode acontecer!



50 COMENTÁRIO Vamos analisar essa questão. Ela deseja saber o que muda (fica maior) ao submetermos duas populações diferentes ao mesmo teste diagnóstico para detecção de câncer de próstata. Sabemos que o câncer de próstata é mais frequente com o aumento da idade. Ou seja, quando comparamos o mesmo teste para detectar essa doença em uma população com mais de 60 anos com outra entre 40 e 60 anos, percebemos que o que altera é a prevalência da doença (maior no grupo com mais de 60 anos), também chamada de **PROBABILIDADE PRÉ-TESTE**, que é entendida como a **PROBABILIDADE DE O INDIVÍDUO TER A DOENÇA ANTES DA REALI-**

ZAÇÃO DO TESTE DIAGNÓSTICO. Com esse conceito bem estabelecido, sabemos que a sensibilidade e a especificidade são propriedades intrínsecas do **TESTE, NÃO SENDO MODIFICADAS PELA PREVALÊNCIA DA DOENÇA**. Já o valor preditivo, não é propriedade apenas do teste, sendo modificado também pela prevalência da doença. Quanto maior prevalência, maior **VPP** (mais casos verdadeiro-positivos), e quanto menor prevalência, maior **VPN** (mais pacientes verdadeiro-negativos). Voltando à questão: em comparação ao grupo B, o grupo A (que possui prevalência mais alta), terá maior **VALOR PREDITIVO POSITIVO**. Portanto, resposta: letra B.



51 COMENTÁRIO Boa questão para entendermos alguns conceitos. RASTREAMENTO é caracterizado como a realização de testes ou exames diagnósticos em populações ou pessoas assintomáticas, com a finalidade de diagnóstico precoce (prevenção secundária) ou de identificação e controle de riscos, tendo como OBJETIVO FINAL REDUZIR A MORBIDADE E MORTALIDADE DA DOENÇA, AGRAVO OU RISCO RASTREADO. O rastreamento viabiliza a identificação de indivíduos que têm a doença, mas que ainda não apresentam sintomas. Existem alguns CRITÉRIOS para a implantação de um PROGRAMA DE RASTREAMENTO, definidos classicamente por Wilson e Jungner, em 1968: 1. A doença deve representar um importante problema de saúde pública que seja relevante para a população, levando em consideração os conceitos de magnitude, transcendência e vulnerabilidade; 2. A história natural da doença ou do problema clínico deve ser bem conhecida; 3. Deve existir um estágio pré-clínico (assintomático) bem definido, durante o qual a doença possa ser diagnosticada; 4. O benefício da detecção e do tratamento precoce com o rastreamento deve ser maior do que se a condição fosse tratada no momento habitual de diagnóstico; 5. Os exames que detectam a condição clínica no estágio assintomático devem estar disponíveis, aceitáveis e confiáveis; 6. O custo do rastreamento e tratamento de uma condição clínica deve ser razoável e compatível com o orçamento destinado ao sistema de saúde como um todo; 7. O rastreamento deve ser um processo contínuo e sistemático. Um exame de RASTREAMENTO deve ter ótima SENSIBILIDADE e ESPECIFICIDADE, para que resulte em pequenas taxas de falso-positivos e para que dê segurança de que a pessoa realmente não tem a doença quando o resultado for negativo. A sensibilidade e a especificidade são propriedades inerentes a cada um dos testes diagnósticos. Estes possuem uma sensibilidade (capacidade de detectar indivíduos com aquela doença) e uma especificidade (capacidade de excluir o diagnóstico nos casos dos não doentes) que nunca são simultaneamente 100%. Voltando para as alternativas que podem confundir: Alternativa “A”: está incorreta. Com a maior detecção de uma doença, em função de um programa de rastreamento, pode até ser

observado um aumento “artificial” em sua INCIDÊNCIA, haja vista a maior detecção, em fase assintomática, de um agravo como o câncer, por exemplo. De qualquer forma, o aumento da incidência não é um critério utilizado para se avaliar a eficácia de um programa de rastreamento de câncer. Alternativa “B”: também incorreta. Conforme já discutido, a incidência pode até aumentar e o fato de uma doença ser detectada em uma fase mais localizada não impactará, necessariamente, na redução de sua incidência. Vale aqui um comentário: o rastreamento de LESÕES PRECURSORAS de alguns tipos de câncer (ex.: alterações celulares benignas/atípicas no exame citopatológico, relacionadas ao câncer de colo do útero; ou pólipos adenomatosos intestinais, associados ao câncer intestinal) podem auxiliar a reduzir a incidência do câncer invasivo, porém, observe que isso somente ocorre para alguns tipos de câncer. Alternativa “C”: está incorreta, e esse é um erro muito comum. O termo “precoce”, frequentemente usado para descrever as condições detectadas pelo rastreamento, principalmente o câncer, na verdade significa, nessa última condição, que o câncer está LOCALIZADO e não está envolvendo outros tecidos. Entretanto, não é possível saber há quanto tempo ele está ali, nem o que irá acontecer com ele, portanto, não podemos dizer que um rastreamento é eficaz porque detecta a doença em ESTÁGIOS INICIAIS. Alternativa “D”: está incorreta também, pois a avaliação dos testes de rastreamento é complicada por certos VIESES que ocorrem quando uma doença é diagnosticada pelo rastreamento durante o período assintomático. A natureza desses vieses é tal que o DIAGNÓSTICO PRECOCE SEMPRE APARETARÁ QUE MELHOROU A SOBREVIDA, mesmo quando a terapia for inútil. No entanto, mesmo na ausência de terapia, uma coorte identificada pelo rastreamento terá melhor prognóstico em comparação a uma coorte identificada pela apresentação clínica. Isso se denomina de VIÉS DE TEMPO DE DURAÇÃO. Alternativa “E”: É A ÚNICA OPÇÃO CORRETA. De fato, devido à natureza complexa e imprevisível de alguns vieses ligados ao rastreamento, a REDUÇÃO DA TAXA DE MORTALIDADE ESPECÍFICA PELA DOENÇA é o indicador mais confiável para a avaliação da eficácia do programa de rastreamento. Portanto, MELHOR RESPOSTA, alternativa “E”.



52 COMENTÁRIO O Risco Relativo (RR), ou razão de incidências, é uma medida de associação que expressa quantas vezes é o risco de adoecer em um grupo de expostos, quando comparado ao risco de adoecer em um grupo de não expostos ao mesmo fator

de risco. Uma razão igual a unidade ($RR = 1,0$) significa que o risco de adoecer é o mesmo no grupo dos expostos e no grupo dos não expostos ao fator, ou seja, que não existe relação de associação entre o fator e o efeito. AFIRMATIVA ERRADA.



53 COMENTÁRIO A questão quer o risco relativo, ou seja, a incidência dos expostos dividida pela incidência dos não expostos. Nesse caso: $I_e = 36/48 = 0,75$; $I_{ne} = 3/39 = 0,077$; $RR = 0,75/0,077 = 9,74$. Resposta: letra C.



54 COMENTÁRIO Vamos às alternativas: Letra A: incorreta, pois randomização é o método usado em ensaios clínicos controlados para distribuir os participantes ao acaso, de tal maneira que cada paciente tenha a mesma probabilidade de cair num ou noutro grupo, ou seja, de receber uma ou outra intervenção (ex.: droga ou placebo). Isso evita, por exemplo, que o investigador coloque no grupo que vai testar a droga os indivíduos com características clínicas melhores, que terão maiores probabilidades de responder a terapêutica, reduz o potencial de viés (erro) do estudo e evita o erro de seleção. Letra B: correta. O mascaramento evita alguns tipos de erros que podem afetar as respostas aos tratamentos, entre eles o erro de aferição. O mascaramento pode ser

classificado da seguinte forma: **Simples-cego:** *somente os participantes desconhecem a qual grupo pertencem;* **Duplo-cego:** *nem os participantes nem os médicos assistentes sabem quem pertence a qual grupo;* **Triplo-cego:** *além dos participantes e dos médicos assistentes, outros profissionais que analisarão os dados também desconhecem quem pertence aos grupos;* **Aberto:** *é aquele em que todos os envolvidos, os participantes e os médicos assistentes, têm conhecimento da alocação dos grupos.* Letra C: incorreta, pois o NNT representa a resposta da seguinte questão: é necessário tratar quantos doentes para evitar um evento? Letra D: incorreta, pois é a mesma coisa que randomização (explicado no item A). Portanto, resposta: letra B.



55 COMENTÁRIO O Risco Relativo (RR) nos responde a seguinte pergunta: *“quantas vezes é mais provável os indivíduos expostos virem a desenvolver a doença em relação aos indivíduos não expostos?”*. É calculado pela incidência dos expostos/incidência dos não expostos. Possui resultados possíveis: $RR > 1$, o fator estudado é de risco. $RR < 1$, o fator estudado é de proteção. $RR = 0$, o fator estudado não possui associação com o desfecho. No enunciado o RR foi

de 0,5. A princípio pensaríamos que seria um fator de proteção. Contudo, não se esqueça: devemos analisar o intervalo de confiança, que nesse caso foi de 0,34 - 1,23. Perceba que ele engloba o valor unitário e ainda passa por ele, ou seja, ora foi fator de risco, ora de proteção e ora não teve associação. Desta forma, dizemos que não é confiável esse estudo e, assim, não é possível atribuir efeito benéfico da nova terapia. Portanto, resposta: letra D.



56 COMENTÁRIO Um teste de rastreamento é considerado bom, se ele tiver alta sensibilidade, alta especificidade, alto valor preditivo positivo, simplicidade, baixo custo, pouco efeito de rótulo (efeito rótulo é o efeito psicológico negativo, por exemplo, quando indicamos a biópsia, o paciente fica achando que tem câncer), segurança e aceitabilidade (não adianta fazer exames dolorosos, por

exemplo). Ou seja, “tem que ser tudo de bom”. Mas a questão pediu a principal característica. O que marcar? A principal característica é a ALTA SENSIBILIDADE, pois possui um baixo valor de falso-negativos. Um teste de rastreamento tem que pecar por excesso de positivos e não pela desconfiança de resultados negativos. Portanto, resposta letra: A.



57 COMENTÁRIO Esse estudo partiu do desfecho (câncer) para avaliar o risco (trabalho noturno). Foi um estudo individuado, observacional e longitudinal retrospectivo, o que caracteriza um estudo de caso-controlado. Ao analisarmos a imagem, percebemos

que, somente para os cânceres de pulmão e bexiga, o trabalho noturno foi considerado fator de risco COM significância estatística, ou seja, com OR > 1 e intervalo de confiança não englobando o valor unitário (1). Portanto, opção D correta.



58 COMENTÁRIO Para não errar essa questão, o negócio é montar a tabela de validação dos testes de diagnóstico. Vamos a ela.

	Doentes (pelo RX)	Sadios (pelo RX)	Total
Teste + (pelo exame médico)	16 (valor dado pela questão)	24 (valor calculado pelos dados fornecidos)	40 (valor dado pela questão)
Teste - (pelo exame médico)	4 (valor calculado pelos dados fornecidos)	156 (valor calculado pelos dados fornecidos)	160 (valor calculado pelos dados fornecidos)
Total	20 (valor dado pela questão)	180 (valor calculado pelos dados fornecidos)	200 (valor dado pela questão)

Agora aos cálculos: Acurácia = verdadeiros/total de participantes = $172/200 = 0,86 = 86\%$; Sensibilidade = VP/doentes = $16/20 = 80\%$; Especificidade = VN/sadios = $156/180 = 0,866 = 86,6\%$; VPP = VP/Teste + = $16/40 = 0,40 = 40\%$; VPN = VN/Teste - = $156/160 = 0,975 = 97,5\%$. Resposta: letra A.



59 COMENTÁRIO Para responder essa questão, vamos calcular a MÉDIA, a MODA e a MEDIANA do conjunto de dados de níveis de potássio apresentado. MÉDIA: a média aritmética é o valor que indica o centro de equilíbrio de uma distribuição de frequências de uma variável quantitativa. É a soma dos valores da variável, dividida pelo número total de valores. A média dos valores de potássio resultou em 4,4 mEq/L. MEDIANA: é o valor que ocupa a posição central da série de observações, quando estas estão orde-

nadas de forma crescente ou decrescente. Os valores foram apresentados ordenadamente no enunciado da questão, assim, é possível verificar que a mediana foi 4,3 mEq/L. MODA: é o valor de um conjunto de dados que apresenta a maior frequência. A moda também foi 4,3 mEq/L. Assim, a alternativa CORRETA é a “B”, pois a MODA e a MEDIANA encontradas são iguais: 4,3 mEq/L. A MÉDIA, por sua vez, resultou em 4,4 mEq/L, ou seja, diferiu da MODA e da MEDIANA (alternativas “A”, “C” e “D” incorretas).



60 COMENTÁRIO Vamos a uma breve revisão das fases dos ensaios clínicos: Fase I – é a fase de avaliar a segurança da droga em teste, e não a eficácia. Nessa fase, o objetivo é determinar a dose que não causa efeitos colaterais sérios. Inclui um pequeno número de pacientes sem grupo-controle; Fase II - é a fase inicial da investigação clínica do efeito do tratamento. Fornece a relação entre a dose e a eficácia. Ainda inclui um número pequeno de pacientes; Fase III - avaliação em larga escala do

tratamento. Nessa fase, o estudo é randomizado e pode fornecer evidências definitivas entre a eficácia e os efeitos colaterais. É a fase de publicação em revistas médicas; Fase IV - é a fase de vigilância pós-comercialização. Mesmo após um medicamento ter sido aprovado para comercialização, ainda se mantém a vigilância para efeitos adversos e estudos adicionais, a respeito da morbidade e mortalidade. Portanto, o descrito no enunciado refere-se à fase I dos ensaios clínicos. Alternativa B CORRETA.



61 COMENTÁRIO Questão sobre testes diagnósticos. Vamos às alternativas: Alternativa A (incorreta): se estamos diante de um grande número de casos oligossintomáticos a serem RASTREADOS, devemos elevar a sensibilidade, para reduzir o número de falso-negativos e detectarmos o maior número de doentes, pois a própria doença já é difícil de ser percebida (oligossintomática). Com alta especificidade, teremos poucos falso-positivos, mas não garantiremos a detecção dos casos, sobretudo, se temos o objetivo de rastreamento populacional. Alternativa B (incorreta): diante de uma suspeita que indique intervenção invasiva, não podemos errar e intervir em quem não precisa, correndo o risco de iatrogenia. Assim,

precisamos de uma especificidade alta (baixo número de falso-positivos), visando um bom valor preditivo positivo. Ex.: não iremos revascularizar todos os pacientes com dor torácica por mais grave que essa condição seja, mas aqueles com dor torácica e CAT trivascular, por exemplo. Alternativa C (correta): testes em paralelo (ao mesmo tempo) possuem alta sensibilidade em detrimento de menor especificidade (qualquer teste positivo indica positivo). Já testes em série (sequenciais) possuem alta especificidade em detrimento de menor sensibilidade (todos devem ser positivos). Alternativa D (incorreta): incorreta pelos motivos explicados na alternativa anterior. Dessa forma, resposta “C” correta.



62 COMENTÁRIO Vamos pelas alternativas: Letra A: incorreta, pois a redução do risco relativo é $= 1 - RR$. Nesse caso: $1 - 0,36 = 0,64$, ou seja, 64%; Letra B: incorreta, pois houve significância estatística, tem-se o intervalo de confiança englobando o RR e não englobando o

valor unitário; Letra C: correta; Letra D: incorreta, pois o risco de doença foi 0,36 vezes menor nos vacinados, ou seja, uma redução do risco em 64%; Letra E: incorreta, pois permite. Temos o RR com o intervalo de confiança. Portanto, resposta: letra C.



63 COMENTÁRIO Enquanto a sensibilidade e especificidade de um teste são propriedades intrínsecas do teste e não se alteram com a probabilidade pré-teste (prevalência), os valores preditivos positivo e negativo são, sim, influenciados. O Valor Preditivo Positivo (VPP) aumenta com o aumento da prevalência, enquanto o Valor Preditivo Negativo (VPN) diminui. OPÇÃO “A” CORRETA. A sensibilidade não tem relação direta com o VPP. Entretanto, a especificidade pode alterar o VPP, uma vez que testes com alta especificidade possuem poucos falso-positivos que, quando observados na perspectiva do VPP, aumentam seu valor. Assim, o aumento da especificidade

aumenta o VPP. Como a sensibilidade é inversamente proporcional à especificidade, quanto maior a sensibilidade, menor a especificidade e menor o VPP. OPÇÃO “B” INCORRETA. Testes de triagem objetivam poucos falso-negativos (tentativa de rastrear todos os possíveis casos positivos). Por isso, se utilizam de testes com alta sensibilidade. A confirmação diagnóstica é realizada mais tarde com testes de alta especificidade. OPÇÃO “C” ERRADA. O VPP é diretamente proporcional à prevalência. OPÇÃO “D” INCORRETA. Sensibilidade de um teste é a relação entre verdadeiro-positivos entre todos os indivíduos que apresentam a doença. OPÇÃO “E” INCORRETA.



64 COMENTÁRIO Vamos analisar o estudo: foram identificados fatores de risco no passado – internação por pneumonia em 1973. A partir desse momento, as crianças foram acompanhadas, e esse fator de risco foi associado com a chance de desenvolver alterações nos testes respiratórios em 1999. Resumindo: INDIVIDUADO (cada indivíduo foi analisado isolada-

mente) – OBSERVACIONAL (não houve intervenção por parte do investigador) – LONGITUDINAL (existe o acompanhamento) – PROSPECTIVO (parte do risco para o desfecho). Agora atenção total: como o risco e o desfecho estão no passado, antes do início do estudo, temos o chamado estudo de COORTE HISTÓRICA. Portanto, resposta: LETRA A.



65 COMENTÁRIO A principal desvantagem dos ESTUDOS ECOLÓGICOS diz respeito a um viés denominado “falácia ecológica”. Apenas para lembrar, os estudos ecológicos são estudos observacionais, transversais (avaliam um único momento no tempo) e que utilizam dados agregados. Essa é a grande diferença entre este tipo de estudo epidemiológico e um estudo transversal. Nos estudos ecológicos, a unidade de análise não é o indivíduo, mas sim um grupo de indivíduos, uma área, uma região geográfica. A FALÁCIA ECOLÓGICA decorre do erro ao se fazer conclusões

para o nível do indivíduo a partir dos resultados obtidos de um estudo agregado. Por exemplo, foi verificada maior prevalência de hipertensão arterial na região Nordeste. A falácia ecológica seria a conclusão de que, se um indivíduo reside nesta região, ele está mais propenso a ter a doença. Esta conclusão não procede, pois não se sabe se, ao nível individual, residir na região Nordeste possui associação com hipertensão arterial. A conclusão de um estudo agregado NÃO pode ser extrapolada para o nível individual. Resposta certa: letra D.



66 COMENTÁRIO A eficácia/efetividade de um tratamento é medida pela Redução do Risco Relativo (RRR). Quanto maior o RRR, maior será a eficácia/efetividade do tratamento. O RRR nos responde a seguinte pergunta: “qual foi a redução de mortes nos pacientes de experimento?”.

É calculado pela seguinte fórmula: $1 - \text{Risco Relativo (RR)}$. Dessa forma, percebemos que o **gabarito só pode ser a letra B**. Agora, vale a pena lembrar que a eficiência nos é fornecida pelo Número Necessário ao Tratamento (NNT), calculado por $1/\text{Redução Absoluta do Risco (RAR)}$.



67 COMENTÁRIO Vamos analisar o estudo: Temos dois grupos de indivíduos saudáveis que são acompanhados durante 20 anos. O ponto de partida é a ingestão de gorduras saturadas (fator de risco) e o objetivo é observar a ocorrência (INCIDÊNCIA) de coronariopatias (doença)

no futuro. O desenho desse estudo é: individuado (analisa cada indivíduo), observacional (não há intervenção), longitudinal (acompanha ao longo de um período) e prospectivo (parte do risco para o desfecho). Logo, estamos diante de um estudo de COORTE. Portanto, resposta: letra D.



68 COMENTÁRIO Vamos às afirmativas: I - ESTUDOS DE COORTE. Nesses estudos, indivíduos “saudáveis” (sem o desfecho) são distribuídos entre pelo menos 2 grupos (expostos e não expostos ao fator de risco) e acompanhados ao longo do tempo para se verificar a ocorrência de casos novos do desfecho (incidência). Não são recomendados para o estudo de doenças raras, pelo risco de não se observar o desfecho durante o estudo. II - ESTUDO DE CASO-CONTROLE. São estudos retrospectivos que partem do desfecho

(doença) para os fatores de risco, tentando se estabelecer relação de causa e efeito. Por serem retrospectivos, o estabelecimento de relação causal é dificultada por fatores de confundimento. III - ESTUDO TRANSVERSAL. São estudos observacionais, transversais, apropriados para análise de prevalência populacional quando há limitação de recursos e tempo. IV - ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. São estudos intervencionistas, longitudinais, passíveis de ajustes (dose, duração etc) às necessidades de cada indivíduo. Resposta, opção A.



69 COMENTÁRIO Inicialmente, devemos lembrar o que é uma distribuição normal. A curva normal tem forma de sino, ou seja, é unimodal e simétrica, e o seu valor é de máxima frequência. A moda coincide com o valor da média e da mediana. • A média é o centro da curva. A distribuição de valores maiores que a média e a dos valores menores que a média é perfeitamente simétrica, ou seja, se passarmos uma linha exatamente pelo centro da curva, teremos duas metades, sendo que cada uma delas é a imagem especular da outra. Sempre que tivermos uma distribuição normal, 68% dos valores estarão entre -1 e +1 Desvio-Padrão (DP). E 95,5% dos valores estão entre -2 e +2 DP. E 99,7% dos valores

estão entre -3 e +3 DP. • MEDIANA: é o valor que divide a distribuição da variável em 2 partes iguais; não é influenciada por valores extremos (diferentemente das médias aritméticas); é considerada mais robusta que a média; é obtida da seguinte maneira: média aritmética das observações: $n/2$ e $(n/2)+1$ (se o número de observações for par) OU localizando o valor $(n+1)/2$ na amostra (se o número de observações for ímpar). • MODA: a moda de uma variável é o valor dessa variável que apresenta a maior frequência, ou seja, aquele que aparece um maior número de vezes. Ou seja, no percentil 50, a distribuição da variável foi dividida em duas partes, logo, mediana. Resposta: item C.



70 COMENTÁRIO Vamos a uma breve revisão de alguns conceitos importantes sobre o tema: Mediana: corresponde ao valor exatamente central de uma sequência numérica. Caso o total de números da sequência seja par, corresponde à média aritmética dos dois valores centrais da sequência numérica. Média: corresponde à média aritmética dos valores da sequência numérica, ou seja, ao

somatório de todos os valores dividido pelo número de valores na sequência. Moda: corresponde ao valor que mais se repete em uma sequência numérica. A questão deseja saber a mediana e o total de valores é par (30). Como fazer? Devemos encontrar a média aritmética dos valores centrais (décimo quinto e décimo sexto). Sendo assim: $(22 + 23,4) / 2 = 22,7$. Logo, resposta correta: letra A.



71 COMENTÁRIO Sobre os estudos de caso-controle, vamos analisar as opções: A – Correta. O estudo de caso-controle pode ser pareado ou não pareado. O pareamento é uma estratégia de seleção dos controles, que tem como objetivo aproximá-los ao máximo das características dos casos (por exemplo, em relação ao sexo, idade, raça, nível socioeconômico etc.) para minimizar a ocorrência de vieses. B – Correta. Um estudo de caso-controle, quando aninhado a uma coorte, pode detectar os casos INCIDENTES. Existem ainda alguns autores que denominam estudos de caso-controle de

casos prevalentes, aqueles que se utilizam de estudos transversais. C – Incorreta. Os estudos de caso-controle, como partem da doença, são bastante úteis para avaliar doenças raras, diferentemente dos estudos longitudinais prospectivos (ex.: coorte), pois a doença demoraria muito para ocorrer. D – Correta. Os estudos de caso-controle são considerados de metodologia complexa e, como são retrospectivos, estão sujeitos a muitos vieses, sobretudo o de informação (viés de memória). E – Correta. Essa é a medida de escolha nos estudos de caso-controle. Como o enunciado pede a INCORRETA, a resposta é a letra C.



72 COMENTÁRIO A questão versa sobre a validade de testes diagnósticos. Vamos analisar as afirmativas. A primeira afirmativa é VERDADEIRA, pois o Valor Preditivo Positivo (VPP) sofre influência da prevalência da doença na população e da especificidade. Quanto mais alta a especificidade do teste, maior o seu VPP, ou seja, maior a segurança de que um paciente com resultado positivo seja, de fato, doente. A segunda afirmativa também é VERDADEIRA, pois o Valor Preditivo Negativo (VPN) representa a proporção de verdadeiro-negativos entre todos os indivíduos com o resultado do teste negativo. Expressa a probabilidade de um indivíduo com um resultado negativo no teste não ter a doença. Foi dito no enunciado que o VPN do estudo foi alto, ou seja, 90% das gestantes com resultados negativos na ultrassonografia não apresentam risco de parto pre-

turo espontâneo, o que significa que diante de um teste com resultado negativo, não é necessária internação e intervenção na gestante, considerando-se somente esse aspecto. A terceira afirmativa é FALSA, pois sensibilidade e especificidade são atributos intrínsecos do teste, não sofrendo alterações em função dos valores preditivos ou da prevalência da doença. A quarta afirmativa também é FALSA. O VPN representa a proporção de verdadeiro-negativos entre todos os indivíduos com o resultado do teste negativo. Expressa a probabilidade de um indivíduo com um resultado negativo no teste não ter a doença. A especificidade, por sua vez, representa a proporção de verdadeiro-negativos entre todos os sadios. Expressa a probabilidade de um teste resultar negativo na ausência da doença. Como somente as afirmativas 1 e 2 são VERDADEIRAS, a alternativa CORRETA é a letra A.



73 COMENTÁRIO O *Odds Ratio* (ou razão de chances ou razão dos produtos cruzados) responde a seguinte pergunta: “*quantas vezes mais chances os indivíduos expostos têm de vir a desenvolver a doença em relação aos indivíduos não expostos?*” É calculado pela fórmula: $(axd)/(bxc)$. O enunciado diz que 35% dos casos haviam sofrido a exposição ($0,35 \times 60 = 21$). Então,

21 casos sofreram a exposição. Da mesma forma, o enunciado diz que 40% dos controles (ou não doentes) sofreu a exposição ($0,40 \times 180 = 72$). Então, 72 controles sofreram a exposição. Agora devemos montar a tabela para nos facilitar. Calculando de fato o OR temos: $OR = (axd)/(bxc) = 21 \times 108/39 \times 72 = 0,807 = 0,81$. Portanto, resposta: letra D.

	Doença presente	Doença ausente
Fator de risco	21	72
Sem fator de risco	39	108



74 COMENTÁRIO Vamos analisar o desenho do estudo para chegarmos à resposta correta: Trata-se de um estudo individuado (pesquisa indivíduo por indivíduo), de intervenção (“Os pacientes foram aleatorizados para uma intervenção intensiva”) e longitudinal

(houve um acompanhamento). Perceba ainda que os pacientes foram randomizados (“Os pacientes foram aleatorizados”). Trata-se, portanto, de um clássico estudo do tipo ensaio clínico. Dessa forma, resposta: letra E.



75 COMENTÁRIO Vamos rever alguns conceitos importantes. Estudo de coorte: trata-se de um estudo tipo observacional, em que os indivíduos são acompanhados ao longo de um período; portanto, longitudinal. Nesse caso, “partimos” dos fatores de risco “em direção” à doença. Os fatores de risco podem, inclusive, ser raros (uma vez que selecionaremos pacientes com esses fatores desde o início); entretanto, a doença não. Em resumo:

OBSERVACIONAL – LONGITUDINAL – INDIVIDUADO – PROSPECTIVO. Caso-controle: trata-se de um estudo tipo observacional, em que os indivíduos são analisados de forma retrospectiva; partimos da doença em busca dos fatores de risco. Por isso, inclusive, que a doença pode ser rara. Em resumo: OBSERVACIONAL – LONGITUDINAL – INDIVIDUADO – RETROSPECTIVO. Logo, ambos são observacionais. Resposta: item B.



76 COMENTÁRIO O estudo selecionou doentes e não doentes (leucemia e sem leucemia) e buscou fatores de risco (radiação ionizante ou não). Portanto, estudo de caso-

-controle, que tem como medida de associação o *Odds Ratio* ou razão dos produtos cruzados. Para não errar o cálculo vamos montar a tabela dos estudos de caso-controle:

	Leucemia	Sem leucemia
Radiação	75	60
Sem radiação	25	40

Portanto, $OR = (75 \times 40) / (25 \times 60) = 2$. Resposta: letra B.



77 COMENTÁRIO Vamos fazer uma breve revisão sobre os conceitos de eficácia, efetividade e eficiência. A eficácia diz respeito aos resultados esperados de um programa nas condições ideais. Já a efetividade mede o resultado concreto, que efetivamente foi alcançado, nas condições HABITUAIS/REAIS. A eficiência diz respeito a quando uma intervenção específica funciona em condições habituais, mesmo levando em consideração os custos e os

riscos. Vamos analisar as assertivas: A) Correta. A eficiência está associada à ideia de relação entre os meios utilizados (CUSTOS e RISCOS) e os produtos (RESULTADOS). B) Incorreta. Esse é o conceito de efetividade. C) Incorreta. Esse é o conceito de eficácia. D) Incorreta. Nem a eficácia nem a efetividade têm cunho econômico. Apenas o conceito de eficiência leva em consideração os custos. E) Incorreta. É o conceito de eficácia. Portanto, o gabarito deve ser a letra A.



78 COMENTÁRIO O enunciado quer saber qual dos resultados apresentados pode ser considerado o resultado de um FATOR DE RISCO para uma doença. Ora, fator de risco é uma variável de exposição que teve uma comprovada associação de causalidade com o desfecho (doença). E essa associação é positiva, ou seja, o fator CAUSA (ou provoca) a doença. Diferentemente do fator de proteção, que reduz a ocorrência de doença (protege o indivíduo da mesma). Sendo assim, para respondermos a essa questão, temos que olhar dois aspectos principais: primeiro, o valor da medida de associação (risco relativo); e, em seguida, o seu intervalo de confiança. Um fator de risco para uma doença é aquele que possui um risco relativo ACIMA DE 1,0. Isso porque o risco relativo é uma medida RELATIVA (uma fração) entre o risco de desenvolver doença nos expostos e o risco de desenvolver doença nos não expostos. Se o risco for igual a 1,0, é porque não há diferença entre os grupos e, portanto, a exposição não é um fator de risco. Se for maior que 1,0, é porque o risco nos expostos é maior, então, presume-se que a exposição é um fator de risco. Com base neste primeiro aspecto, já podemos eliminar

as alternativas A e B, pois, na alternativa A, o risco relativo é menor que 1,0 (ou seja, trata-se de um fator de proteção, e não de risco) e, na alternativa B, o risco relativo é igual a 1,0 (então, a exposição não é nem fator de risco nem de proteção). Em relação às alternativas C, D e E, o que vai diferenciar é o intervalo de confiança. O intervalo de confiança é o intervalo de possíveis valores que a medida de associação pode apresentar na realidade, na população para a qual os dados estão sendo extrapolados (já que os resultados vêm de uma amostra, e não da população total). Expressa o grau de incerteza dos resultados. Se o intervalo de confiança incluir a unidade (1,0), no caso do risco relativo, é porque existe a possibilidade de o risco relativo, na população, ser igual a 1,0 e isso significa não haver diferença entre expostos e não expostos (e a exposição não ser nem fator de risco nem de proteção). Como o enunciado quer saber qual das opções mostra um fator de risco, temos que buscar o intervalo de confiança que NÃO INCLUA A UNIDADE. Percebemos, então, que a única alternativa em que o intervalo de confiança se situa acima de 1,0 é a letra E. Resposta certa: letra E.



79 COMENTÁRIO A randomização (aleatorização) é o método usado em ensaios clínicos controlados para distribuir os participantes ao acaso, de tal maneira que cada paciente tenha a mesma probabilidade de cair em um ou em outro grupo, ou seja, de receber uma ou outra intervenção (ex.: droga ou placebo). Isso evita, por exemplo, que o investigador coloque no grupo que vai testar a droga os indivíduos com características clínicas

melhores, que terão maiores probabilidades de responder a terapêutica. Portanto, reduz o ERRO de seleção. Uma observação importante sobre a randomização é que ela não somente equilibra os fatores que sabidamente afetam o prognóstico, mas também equilibra os fatores desconhecidos, conseguindo evitar também o viés de confusão (confundimento). Porém, o principal objetivo é evitar o viés de seleção. Opção B correta.

**31 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: 20% (0,2 ou 0,20 ou 0,200 ou 2/10 ou 20/100 ou 200/1.000 ou 2.000/10.000).

GABARITO PÓS UNIFESP: 20% (0,2 ou 0,20 ou 0,200 ou 2/10 ou 20/100 ou 200/1.000 ou 2.000/10.000).

.....

80 COMENTÁRIO Para começar, como se calcula a redução do risco relativo (ou redução relativa do risco)? Através do cálculo da subtração de 100% (ou 1) pelo risco relativo encontrado, da seguinte maneira: $RRR = 1 - RR$. $RR = \text{Incidência expostos/Incidência}$

não expostos . $\text{Incid. expostos} = 600/10.000$ // $\text{Incid. não expostos} = 750/10.000$. $RR = 600/10.000 / 750/10.000 = 600/750 = 0,8$. Agora, voltando ao cálculo do RRR. $RRR = 1 - RR = 1 - 0,8 = 0,2$. $RRR = 0,2 = 20\%$ (gabarito da questão).



81 COMENTÁRIO Questão sobre as variáveis. Vamos fazer uma breve recordação primeiro: - variável independente: é o fator causal, ou seja, é aquela que tenta explicar o desfecho; é o risco. - variável dependente: é a variável efeito, ou seja, é a consequência ou o desfecho. Tenta ser explicada pela variável independente; é o agravo ou doença. - variável qualitativa (ou categórica): é a que lida com as características das amostras, por exemplo: sexo, profissão, bairro, cidade. Não pode ser representada por números, mas sim categorias que descrevem atributos ou qualidades dos dados. Neste tipo, não é possível a realização de operações aritméticas como soma ou produto, sendo possível apenas a contagem das observações em cada categoria. Se dividem em dois tipos: • ordinais: quando existe uma ordem entre as categorias. Ex.: estadiamento de uma doença, níveis de escolaridade, classe socioeconômica

etc. • nominais: quando não existe uma ordem entre as categorias. Se forem apenas 2 categorias, diz-se que a variável é binomial ou binária. Quando existem mais de 2 categorias, diz-se que a variável é multinomial. Ex.: sexo (binomial) e tipo sanguíneo, etnia e local de residência (multinomiais). - variável quantitativa (ou numérica): são variáveis que se diferenciam apenas pelo grau, ou seja, podem ser medidas por valores numéricos, por exemplo: peso, altura e idade. Se dividem em dois tipos: • variável quantitativa contínua: é aquela que admite valores fracionários entre os valores consecutivos, por exemplo: temperatura corporal. • variável quantitativa descontínua (ou discretas, ou contagens): é aquela que não admite valores fracionários entre os valores consecutivos, mas apenas números inteiros. Por exemplo: número de batimentos cardíacos, número de admissões hospitalares etc. Portanto, resposta: letra C.



82 COMENTÁRIO Vamos avaliar o desenho do estudo: Foi um estudo observacional (não houve intervenção), individuado (avaliou-se os indivíduos) e longitudinal retrospectivo partindo-se do desfecho (câncer) comparando a um grupo-controle e indo em busca dos fatores de risco (EBV, álcool e mascar betel). Trata-se,

portanto, de um típico estudo caso-controle que por definição é um estudo analítico: testa hipóteses. Vale lembrar que os estudos descritivos são aqueles que fornecem informações sobre a distribuição das doenças e suas características. Podem gerar hipóteses, mas não as testam. Portanto, opção E correta.



83 COMENTÁRIO Vamos calcular as principais medidas de associação: - Redução do Risco Relativo (ou Redução Relativa do Risco): $1 - RR = 1 - 3\%/5\% = 1 - 60\% = 1 - 0,6 = 0,4 = 40\%$ - Redução Absoluta do Risco (RAR): Inci-

dência morte controle – Incid. morte experimento = $5\% - 3\% = 2\%$ - NNT (Número Necessário a receber o Tratamento): $1/RAR = 1/2\% = 50$ pessoas. Assim, concluímos que a única alternativa correta é a letra C.

**68 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Idade, sexo, estado civil, número de partos, cidade, mencionar abuso na consulta médica.*

.....

84 COMENTÁRIO Primeiramente, qual foi o estudo?

Foi um estudo observacional, pois não houve a introdução de um novo tratamento. Foi individuado, pois cada uma das mulheres recebeu o questionário e cada resposta foi analisada. Agora, não houve acompanhamento, foi só um retrato da situação (transversal), não houve um estudo de risco-desfecho e sim dados absolutos. Portanto,

observacional, individuado, transversal = prevalência ou transversal. Agora, o outro conceito da questão. O que é a variável independente? Ela é o risco. E qual foi o risco da questão? Idade, sexo, estado civil, número de partos, cidade, mencionar abuso na consulta médica. Resposta: Idade, sexo, estado civil, número de partos, cidade, mencionar abuso na consulta médica.



85 COMENTÁRIO A curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) é a forma de representar a relação entre a sensibilidade (eixo vertical-ordenadas) e a especificidade (eixo horizontal-abscissas) de um teste diagnóstico. Para ser construída é criado um diagrama que representa a sensibilidade e a especificidade de teste. Vale ainda dizer que ela é eficaz, pois permite a comparação entre vários exames diferentes, através da análise da sensibilidade e especificidade de cada um. Para chegarmos ao ponto de maior acurácia devemos ter em mente que o teste deve possuir um maior valor de sensibilidade para um maior valor de especificidade. Analisando o gráfico, devemos avaliar qual teste possui uma maior área sob a curva e assim uma maior acurácia. Outro dado impor-

tante: quanto “mais para cima e para a esquerda”, mais perfeito é o teste, pois sua sensibilidade e especificidade aproximam-se de 100%. Agora vamos à análise das alternativas: A) Incorreta. No eixo 3 são os valores de especificidade. B) Incorreta. No eixo 2 vão os valores de sensibilidade. C) Correta. Como dito anteriormente, a sensibilidade aumenta para cima e a especificidade, para a esquerda, o ponto 1 corresponde a um exame perfeito, com 100% de especificidade e sensibilidade. D) Incorreta. Perceba que a sensibilidade e a especificidade são baixas, afinal, a área do gráfico também é pequena. E) Incorreta. O exame 5 possui a maior área sob o gráfico e assim é o melhor exame. Portanto, nosso gabarito é a letra C.



86 COMENTÁRIO A questão foi até bondosa demais e já forneceu a tabela montada. Agora ela fica meramente matemática. Contudo, antes vamos relembrar o conceito de valor preditivo positivo: é a proporção de indivíduos

verdadeiramente positivos em relação aos diagnosticados positivos pelo teste. É calculado pela fórmula: $A/A+B$ que na questão é: $256/256 + 1474 = 256/1730 = 14,8\%$. Portanto, opção B correta.

**33 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: Casos e controles (OU casos-controles);

GABARITO PÓS UNIFESP: *Casos e controles; OU casos-controles; OU caso-controle.*

.....

87 COMENTÁRIO Questão que a banca nos ajuda bastante. Ela já fala: observacional, individual e analítico, ou seja, só pode ser caso-controle ou coorte. Agora tem que ver se começa pelo desfecho ou pelo risco. Observe

a questão: "(...) Foram entrevistados 50 casos incidentes de câncer de fígado e 150 pessoas sem esse câncer (...)". Ou seja, parte da doença para o risco (estatina ou não). Portanto, resposta: caso-controle.



88 COMENTÁRIO Observe bem: estudo de blocos da população. Ou seja, agregado. Acabou! Coorte, caso-controle e prevalência = individuado; Estudo de intervenção = testa-se deliberadamente alguma coisa, como

tratamento cirúrgico, medicamentoso, vacina. Na questão, analisando variáveis globais, ou seja, observando, observacional. Portanto, esse estudo não pode ser a resposta. Única resposta possível, estudo ecológico. Resposta: letra C.



89 COMENTÁRIO Temos aqui uma questão de Bioestatística para avaliar uma medida de tendência central (posição). Mas, uma breve revisão primeiro: o objetivo dessas medidas é apontar o quanto eles se aproximam e se afastam de um valor comum, resumir os dados de uma amostra. As medidas de tendência central mais usadas são: média, mediana e moda. Agora, existem também as de dispersão, que são o desvio-padrão, desvio médio, variância e amplitude. Eles são as medidas de dispersão da média. Para recordarmos os conceitos, vamos imaginar que eu esteja selecionando glicemias dos

meus pacientes (80; 84; 87; 88; 88; 100; 102; 106; 114; 120; 121). A média é simplesmente a média aritmética entre eles (soma de todos/7). A mediana é a medida de centro que divide os dados em duas partes iguais, para a direita e para a esquerda (no caso, 100). Ela não sofre a influência de valores discrepantes. Se a mediana é, como no nosso exemplo, 100, qual a diferença do número 101 para o 100.001 para a mediana? Nenhuma, pois os dois estarão de qualquer forma à direita dela. E para completar, a moda seria o valor que aparece com mais frequência (88). Portanto, resposta: letra C.



90 COMENTÁRIO Critérios de Causalidade de Bradford Hill (1965): 1. Força de associação: Quanto mais elevada a medida de efeito, maior a plausibilidade de que a relação seja causal; maior o risco relativo. AFIRMATIVA IV VERDADEIRA; 2. Consistência: A associação também é observada em estudos realizados em outras populações ou utilizando diferentes metodologias? AFIRMATIVA III VERDADEIRA; 3. Especificidade: A exposição está especificamente associada a um tipo de doença, e não há vários tipos? 4. Sequência cronológica (ou temporalidade): A causa precede o efeito? A exposição ao fator de risco antecede o aparecimento da doença e é compatível com o respectivo período de incubação? AFIRMATIVA I VERDADEIRA;

5. Efeito dose-resposta: O aumento da exposição causa aumento do efeito? AFIRMATIVA II VERDADEIRA; 6. Plausibilidade biológica: A associação é consistente com outros conhecimentos? É preciso alguma coerência entre o conhecimento existente e os novos achados; 7. Coerência: Os achados devem ser coerentes com as tendências temporais, padrões geográficos, distribuição por sexo, estudos em animais etc; 8. Evidências experimentais: Mudanças na exposição resultam em mudanças na incidência de doença; 9. Analogia: O observado é análogo ao que se sabe sobre outra doença ou exposição. Os critérios também são aplicados em estudos observacionais (coorte, caso-controle etc.) AFIRMATIVA V FALSA. Resposta, opção A.



91 COMENTÁRIO Primeiramente, o que a questão quer? Observe bem: “*você considerou seus conhecimentos de que o exame X é capaz de detectar sinais precoces de neoplasia*”, ou seja, ele quer um exame sensível. Quer fazer o diagnóstico precoce. Então temos que ter alta SENSIBILIDADE. Agora, ele quer também avaliar que o resultado, se

positivo, tem que ser confiável, pois não quer indicar procedimento invasivo desnecessário. Então tem que ter boa especificidade também. Estamos falando de alta acurácia. Portanto, entre os pontos citados nas alternativas, qual você vai escolher? Aquele que tem a maior área abaixo da curva, que nesse caso é o ponto de 5 mm. Resposta: letra D.



92 COMENTÁRIO A questão pede para você completar a lacuna de um estudo, em que indivíduos não apresentaram o desfecho (ainda não estão doentes), mas que estão sob o efeito do risco para

desenvolvê-lo no futuro. Ou seja, é um estudo longitudinal – prospectivo – observacional (sem a intervenção de medicamento ou vacina) = ESTUDO DE COORTE.

Resposta: letra E.

**01 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Renda familiar; Hipertensão; Alergia de contato.*

.....

93 COMENTÁRIO A questão deseja saber quais são os fatores associados de forma independente à febre hemorrágica da dengue. Atente para o fato de que fator associado pode ser tanto fator de risco, como de proteção. Ela quer o fator associado. E como podemos encontrá-lo? Simples: basta selecionarmos

quais fatores não incluem o valor 1 no intervalo de confiança. Quando analisamos isso, percebemos que somente a renda familiar, a hipertensão e a alergia de contato tem associação (são fatores de risco ou de proteção, com significância estatística). Desta forma, esses fatores são o gabarito.



94 COMENTÁRIO Para acertar esse tipo de questão sem se enrolar, devemos montar a tabela de validação dos testes de diagnóstico. Primeiro, colocaremos um valor hipotético de população examinada, vamos colocar 1.000. Agora, desses 1.000 na mesma situação, a prevalência

é de 30% (valor dado na questão), ou seja, 300 doentes. Agora vamos montar a tabela. Por partes, 1ª tabela. Agora é só completar. Vide 2ª tabela. A probabilidade de estar correto é o VPP, que nesse caso será: $288/302 = 95\%$
Resposta: letra D.

	Doente	Sadio	Total
Teste positivo	288 (96% de sensibilidade)		
Teste negativo		686 (98% de especificidade)	
Total	300	700 (calculado a partir da prevalência)	1.000

	Doente	Sadio	Total
Teste positivo	288 (96% de sensibilidade)	14	302
Teste negativo	12	686 (98% de especificidade)	698
Total	300	700 (calculado a partir da prevalência)	1.000

**95 COMENTÁRIO**

Vamos analisar as afirmativas:
Letra A: correta. Mas muito cuidado com essa alternativa. Foi muito mal formulada!!! Ela começa referindo uma relação da quantidade de teste negativo ter a doença. Aí, o que você pensa? FN / doentes. Essa conta dá quanto? $40 / 200 = 0,2$ ou 20%. Então, letra A errada! Só que no final ela fala: "...corresponde aos falsos. negativos." Então, agora ela muda de opinião e quer a quantidade (proporção) de falsos negativos achados, que no caso será: $40 / 2000 = 0,02$ ou 2%. Letra A correta! Portanto, no final, ela quer os 2%...
Letra B: incorreta. A capacidade do teste detectar a doença em quem é doente é a sensibilidade, calculada

por: $VP / VP + FN$; logo: $160 / 160 + 40 = 0,8$ ou 80%, onde VP = Verdadeiro-Positivo e FN = Falso-Negativo.
Letra C: correta. A probabilidade de um indivíduo sadio ter o resultado do novo teste negativo é a especificidade, calculada por: $VN / VN + FP$; logo: $1700 / 1700 + 100 = 0,94$ ou 94%, onde VN = Verdadeiro-Negativos e FP = Falso-Positivo.
Letra D: correta. A probabilidade de um teste negativo ser observado em um indivíduo sadio é representado pelo Valor Preditivo Negativo: $VN / VN + FN$; logo: $1700 / 1700 + 40 = 0,98$ ou 98%, onde VN = Verdadeiro-Negativos e FN = Falso-Negativos. Portanto, resposta: letra B.



96 COMENTÁRIO Vamos aprender a fazer esse tipo de questão: ela fala que a prevalência de CA de próstata é de 5% e foram examinados 880 homens. Logo, 44 pacientes são verdadeiramente doentes. O PSA detectou 110 exames alterados e desses 33 foram confirmados por

biópsia. Vamos, com esses dados, montar a famosa tabela 2x2. A sensibilidade é a capacidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiro-positivos nos indivíduos verdadeiramente doentes. É calculada pela fórmula: $VP/VP + FN = 33/44 = 0,75 = 75\%$. Portanto, resposta: letra C.

CA de próstata			
	+	-	
PSA +	33	77	110
-	11	759	770
	44	836	880



97 COMENTÁRIO Questão sobre estudos epidemiológicos e sua medida de associação. Estamos diante de um estudo que avalia a partir de um fator de risco presente ou ausente (cirurgia ocular), qual a chance de ocorrência de acidentes. Logo, estamos avaliando a taxa de incidência (evento novo em relação ao número em risco em um determinado tempo) em um grupo e em outro a fim de calcular a razão (quociente entre duas medidas relacionadas entre si para avaliar o risco) entre as mesmas (em outras palavras: razão de taxa de incidências = risco relativo). No caso, esse tempo nos é dado em quilômetros rodados para permitir a comparabilidade entre os grupos, já que o número de quilômetros influencia no risco (quanto maior, mais exposto foi o indivíduo). Cabe ressaltar que

proporção é o quociente entre duas medidas, sendo que o numerador está incluído no denominador, ou seja, a fração daquela população. Já a taxa avalia de uma forma dinâmica o processo. Vamos aos cálculos (devemos atentar na pegadinha: a incidência será o número de acidentes por exposição fornecido pela questão = quilômetros. O número em risco é o quanto se expôs, ou seja, o quanto dirigiu - a mesma pessoa pode ter mais de um acidente, esse risco está relacionada ao quanto foi percorrido):

- Para o grupo C+: 25 acidentes em 5.500.000 quilômetros = $0,45 \times 10^{-5}$ acidentes/quilômetro rodado (A).
- Para o grupo C-: 20 acidentes em 2.500.000 quilômetros = $0,8 \times 10^{-5}$ acidentes/quilômetro rodado (B).
- Razão: $A/B = 0,56$. Dessa forma, resposta: "A".



98 COMENTÁRIO Questão sobre estudos epidemiológicos. Vamos analisar as alternativas. A – CORRETA. Podemos retirar do enunciado algumas características do estudo epidemiológico que foi conduzido: é LONGITUDINAL, pois existe o ACOMPANHAMENTO da amostra de crianças (ou seja, mais de um momento no tempo é analisado) e é OBSERVACIONAL (pois não há intervenção realizada pelo pesquisador nos participantes do estudo, mas ele apenas observa a ocorrência dos fenômenos e coleta as informações, registrando-as). Segundo o exposto no enunciado, partindo-se de dois grupos de crianças (nascidas com peso adequado e as nascidas com baixo peso), nos grupos de expostos e não expostos foram analisados os dados referentes ao uso de medicamentos e às internações, nos primeiros três anos de vida (desfechos). O tipo de estudo epidemiológico de que estamos falando é um estudo de COORTE PROSPECTIVO. B – INCORRETA. Observe o seguinte trecho do enunciado: “um estudo foi realizado, em hospitais de uma região, ACOMPANHANDO uma amostra de crianças nascidas com baixo peso e outra de crianças nascidas com peso

adequado para a idade gestacional”. Se HOUVE ACOMPANHAMENTO dos participantes do estudo, é porque o estudo analisou mais de um momento no tempo, portanto, não pode ser transversal (avalia um único momento no tempo), mas sim LONGITUDINAL. C - INCORRETA. Não existe intervenção, por parte do pesquisador, nos participantes do estudo. Observe que o enunciado nada fala em relação à aplicação de um medicamento, por exemplo. Mas apenas cita que “dados sobre o uso de medicamentos foram coletados”. Ou seja, o pesquisador não interfere, apenas coleta as informações de fenômenos que ainda vão ocorrer. A esse atributo dos estudos epidemiológicos, damos o nome de um estudo OBSERVACIONAL (e não experimental, ou de intervenção). D – INCORRETA. Um ensaio clínico é um tipo de estudo experimental, em que há intervenção do pesquisador nos participantes do estudo. Um estudo experimental é o oposto de um estudo observacional, em que o pesquisador apenas “observa” a ocorrência dos fenômenos, mas não intervém. O tipo de estudo apresentado no enunciado é observacional, e não experimental. Resposta certa: letra A.



99 COMENTÁRIO Analisando com calma, podemos dizer que é uma questão difícil, porém isso não a inviabiliza. Veja, temos um estudo de coorte. Um grupo de mulheres foi acompanhado durante anos e foi comparado o padrão alimentar (ingestão de proteína animal, carne vermelha e todas as carnes) com o risco de câncer de mama invasivo. Vamos analisar as alternativas: A) Incorreta. Não está. Vimos que todos os RR possuem o valor unitário no intervalo de confiança; portanto, não há significância estatística. B) Correta. Essa afirmação causou uma confusão. Alguns alunos acham que ela está errada, pois o autor deveria falar sobre o fato do intervalo de confiança englobar o valor unitário. Bom, se fosse dito que não há significância estatística, o mais correto seria abordar esse fato. Entretanto, ele diz que a ingestão de peixe ou carne

vermelha não é um fator de risco. Corretíssimo. Vejam o limite inferior do RR $\Rightarrow 0,89$. Um RR menor que 1 é considerado risco? Não! É considerado protetor! Agora, há significância estatística? Não, pois o intervalo engloba o valor unitário. Entretanto, não é isso que o autor diz. Ele, simplesmente, afirma que o RR não é risco. C) Incorreta. Como vimos acima, trata-se de um estudo observacional, individuado e prospectivo, portanto, um estudo de coorte. D) Incorreta. Trata-se de um estudo prospectivo. Partimos do presente em direção ao futuro. E) Incorreta. Claro que câncer de mama possui vários fatores de risco. Entretanto, o autor diz que as mulheres não tinham diferença em relação à história familiar e ausência ou presença de menopausa. Ou seja, ele está afastando os fatores de confusão. Portanto, melhor resposta, item B.

**85 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL USP: *Prevalência = 300/20.000 ou 1,5%.*

.....

100 COMENTÁRIO Questão basicamente de conta.

A maneira mais fácil de responder é montando a famosa “tabelinha”. Atenção aos dados fornecidos pelo autor:

• Sensibilidade: 90%; • VPP: 75%; • Total: 20.000; • Teste é positivo em 360 indivíduos. Montando a tabela: Calculando $a \rightarrow 0,75 = a/(a + b) \rightarrow 0,75 = a/360 \rightarrow a = 360 \times 0,75 \rightarrow$

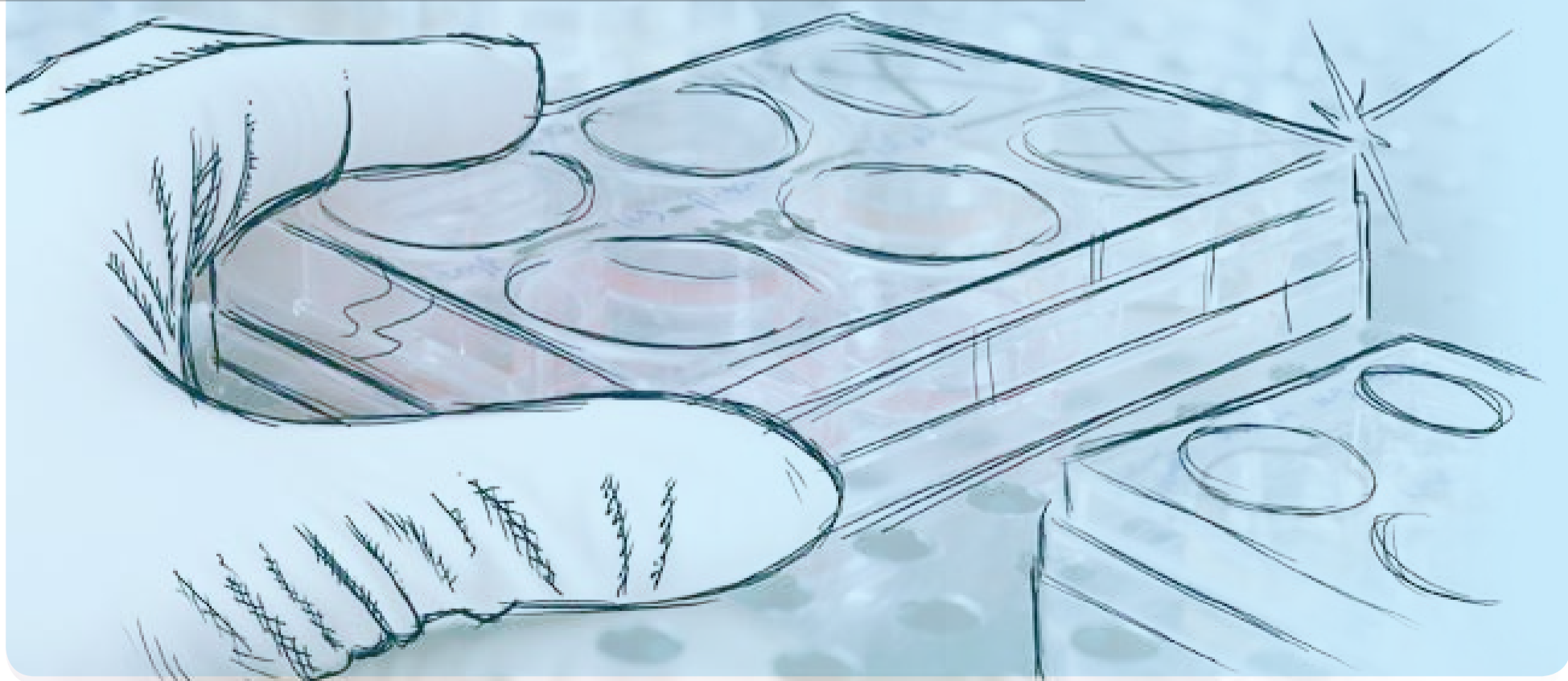
$a = 270$; Calculando $b \rightarrow a + b = 360 \rightarrow 270 + b = 360 \rightarrow b = 360 - 270 \rightarrow b = 90$; Calculando $c \rightarrow 0,9 = a/(a + c) \rightarrow 0,9 = 270/(270 + c) \rightarrow 0,9c = 270 - 243 \rightarrow 0,9c = 27 \rightarrow c = 30$; Calculando $d \rightarrow 20.000 = a + b + c + d \rightarrow 20.000 = 270 + 30 + 90 + d \rightarrow 19.640$. A taxa de prevalência = $a + c$ (verdadeiro-positivos)/população total $\rightarrow 300/20.000 = 1,5\%$.



101 COMENTÁRIO Questão bem direta. Vamos analisar os itens: A) Incorreta. Os estudos caso-controle são estudos retrospectivos que partem da doença em direção aos fatores de risco. B) Incorreta. Essas são as doenças reemergentes. Em linhas gerais, doenças emergentes são doenças novas, desconhecidas da população. São causadas por vírus ou bactéria nunca antes descritos ou por mutação de um vírus já existente. Também é possível que sejam causadas por um agente que só atingia animais e que agora afeta também seres humanos. Dentro desse conceito, a AIDS aparece como a mais importante doença emergente. Até o início da década de 80, era completamente desconhecida no mundo. O termo emergente também pode ser utilizado para descrever

quando uma doença atinge uma região antes indene, ou seja, onde até então nunca tinha sido detectado caso da moléstia. Um exemplo claro é o da hantavirose. Em 2004, foram notificados 30 casos da doença no Distrito Federal. A hantavirose já tinha sido detectada em outros estados do país, como em São Paulo e Paraná, mas nunca no DF. Já as doenças reemergentes são aquelas já conhecidas e que foram controladas, mas voltaram a apresentar ameaça para a saúde humana. C) Incorreta. Os estudos de incidência não são estudos transversais! Os estudos de incidência são estudos prospectivos; são exemplos, os estudos de coorte. D) Correta. E) Incorreta. São os que determinam a incidência de uma doença! Melhor resposta, item D.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatiroidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratiroidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatiroidismo; Hipercalcemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatiroidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarreias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxitubirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME

FAIXA NORMAL

COMENTÁRIOS

Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa