



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 24 • Março 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Epidemiologia clínica: história e fundamentos para a sua compreensão

Henrique Barros

Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

Uma disciplina científica é definida pelo seu objecto de estudo e pelos seus métodos. Assim, a epidemiologia clínica pode ser descrita como a aplicação ao indivíduo doente dos princípios e dos métodos da epidemiologia. Enquanto a epidemiologia geral estuda a distribuição da ocorrência e determinantes dos estados de saúde e doença em populações humanas, a epidemiologia clínica ocupa-se especificamente da prática clínica através do estudo da variação e dos determinantes da evolução da doença. Por analogia com a epidemiologia geral, que lida com os indivíduos enquanto membros de um grupo, as populações alvo em epidemiologia clínica são grupos de indivíduos doentes. Mas este tipo de investigação tem como unidade de observação o doente e não os seus leucócitos ou os seus nucleótidos.

A clínica – circunscrita (mesmo que de modo reducionista) ao que na prática da medicina vive da observação directa do doente – para ser compreendida, aprendida e exercida necessita de um referencial, progressivamente mais absoluto, a que podemos operacionalmente chamar causa e processo de causalidade. Tendo Karl Popper como referência podemos argumentar que nenhuma quantidade de informação descrevendo experiências passadas nos permitirá prever com total segurança o resultado de um novo doente particular. Também quando aplicado aos cuidados de

saúde, o conhecimento – seja de natureza biológica, social ou epidemiológica – é sempre insuficiente, e por isso apela para perguntas e estudos que não foram respondidas ou delineados, deixa espaço a explicações alternativas ou atitudes conflituais. Contudo, como escreveu Austin Bradford-Hill, há um momento em que tem que se agir mesmo reconhecendo que há esse espaço de desconhecido, quer essas decisões sejam dirigidas à saúde de toda a população ou referentes ao diagnóstico e ao tratamento de um doente individual.

Ao leitor menos familiarizado com a história da epidemiologia e a evolução da ciência clínica, a epidemiologia clínica pode parecer como um fenómeno de moda, relativamente recente. As publicações iniciais contendo no seu título estas palavras datam da primeira metade do século vinte mas, como sempre, as raízes podem ser procuradas muito longe no tempo porque há mais de dois milénios que os médicos se debruçam sobre as questões do diagnóstico, do prognóstico e da terapêutica, que quantificados e comparados entre grupos e contrastados com o conhecimento etiológico – causal – constituem o edifício da moderna epidemiologia clínica.

A primeira aproximação científica à escolha de um tratamento data do século XVIII. James Lind, médico a bordo do *Salisbury*, usou seis grupos de dois marinheiros para comparar o efeito de seis tratamentos



em uso para o escorbuto, observando que foram os dois marinheiros cuja dieta incluiu laranjas e limões quem apresentou desaparecimento dos sintomas. No século XIX, Pierre Charles Alexandre Louis 1787-1872, médico parisiense, contribuiu para o desenvolvimento do diagnóstico e do tratamento médico, procurando padronizar a redacção da história clínica e, se necessário, o relatório da autópsia. Colocando em evidência as características comuns de doentes equivalentes, para que pudesse quantificá-los, Louis identificou novas entidades nosológicas, como a febre tifóide e demonstrou que a sangria no tratamento da pneumonia era bastante menos eficaz do que então os médicos pensavam, contribuindo decisivamente para o seu abandono. Louis influenciou a medicina em França, Suíça Inglaterra e nos Estados Unidos da América, sendo considerado o fundador da epidemiologia clínica. Outros médicos se notabilizaram, igualmente no século XIX, no estudo quantitativo dos diagnósticos ou dos tratamentos. Ao observar que a letalidade por febre puerperal era mais elevadas entre as parturientes assistidas por médicos (11,4%) do que entre aquelas cujo parto era acompanhado por parteiras (2,7%) Ignaz Semmelweis (1818-1865) formulou a hipótese de isso se dever aos médicos circularem entre as salas de autópsia e as de partos. Semmelweis pôs a sua hipótese à prova pedindo aos médicos que ao saírem da sala da autópsia lavassem as mãos com água de Javel, diminuindo a mortalidade por febre puerperal para 1,3%.

A epidemiologia clínica não conheceu um desenvolvimento tão rápido quanto outras disciplinas médicas, como a fisiologia ou a patologia, e uma das razões prender-se-á com a mais lenta produção de conhecimento na área do diagnóstico médico e da terapêutica, seus objectos centrais. Os critérios de Koch (depois Koch-Henle e Evans) para o diagnóstico da tuberculose podem ser considerados a primeira formulação das noções de sensibilidade («o bacilo deve estar presente em todos os casos de doença») e especificidade («o bacilo não deve ser associar-se a qualquer outra patologia») de um teste. A ideia de comparar tratamentos e sobretudo mostrar se eram melhores que não “fazer nada” foi servida pelo princípio de alo-

cação aleatória e pelas técnicas estatísticas associadas à aleatorização, propostas pelo britânico Ronald A. Fisher (1890-1962) e, embora mais indirectamente mas de forma não menos fecunda, pelo pensamento de Sewall Wright (1889-1988) e os conceitos de correlação e passos causais. Os primeiros ensaios clínicos controlados remontam a 1930, com o tratamento da tuberculose pela sanocrisina (um composto à base de ouro) e da pneumonia lobar pelo soro anti-pneumocócico. Em 1948, foi lançado o protótipo do ensaio clínico aleatorizado moderno: o objectivo foi avaliar o efeito da estreptomina no tratamento da tuberculose. Até cerca de 1940, a epidemiologia era a disciplina de base da saúde pública e, só depois da clínica. O termo epidemiologia clínica foi utilizado pela primeira vez em 1938 por John R. Paul (1893-1971) no sentido da aplicação de métodos epidemiológicos ao exercício da medicina preventiva. A epidemiologia clínica tornou-se um ramo da medicina clínica pelo fim da década de 60, quando o excessivo recurso aos fármacos e aos testes laboratoriais começou a gerar desconforto no seio da profissão médica. Os clínicos com formação em epidemiologia sugeriram então que a disciplina era essencial para orientar a avaliação diagnóstica e o tratamento sobre bases científicas (Feinstein, Sackett). O interesse pela epidemiologia clínica conheceu um novo êxito com a crise económica de 1975. O aumento dos custos da saúde exigiu que a decisão médica fosse tomada sobre bases claras e aumentou o interesse por métodos empíricos que permitiam, a partir de critérios científicos, reduzir o desperdício em exames e tratamentos inúteis e sobretudo prejudiciais.

Clínicos e epidemiologistas encontram assim um terreno comum ao reconhecerem que:

- na maior parte das situações clínicas, e perante um doente particular, são incertos o diagnóstico, o prognóstico ou até a resposta à terapêutica instituída, havendo necessidade de os expressar como probabilidades;
- as probabilidades, quando referidas a cada doente individualmente, resultam da quantificação da experiência prévia de grupos similares de doentes;



O julgamento clínico é o resultado de informação fornecida pelos doentes, observações realizadas pelo médico ou medições com grau variado de sofisticação tecnológica, executadas sobre os indivíduos por exemplo, bioimpedância eléctrica, pressão arterial, fracção de ejeção ventricular) ou tendo por base amostras de material biológico (titulação de anticorpos no líquido cefalorraquidiano, contagem de leucócitos séricos ou doseamento de ferro em biópsia hepática), sujeitas a erros aleatórios e sistemáticos que podem perturbar a apreensão da verdadeira essência do problema em análise induzindo procedimentos desnecessários ou não apoiando a tomada de medidas indispensáveis;

- para diminuir a probabilidade de inferências erradas, a informação clínica – qualquer que seja a sua natureza – deve ser cientificamente sólida, assegurando em cada momento o máximo controlo do efeito de vieses ou do acaso.

A epidemiologia clínica aplica portanto métodos epidemiológicos à actividade clínica. Ajuda a olhar de forma crítica a literatura científica, dá um significado particular ao facto da prática clínica ser dominada pela relação médico-doente que, por definição, é única, e ajuda a colocar o doente individual na sua comunidade de origem, o que o permite compreender simultaneamente como um ser único e enquanto membro de um grupo de indivíduos com os quais partilha algumas características, não só no sentido da abordagem epidemiológica de população que pode ser descrita estatisticamente – de onde o doente vem – mas enquanto mais um membro dessa outra população a que passa a pertencer – o daqueles que também partilham a mesma sintomatologia ou doença. Situar o doente dentro da sua população de origem permite ao clínico formular um certo número de hipóteses sobre o diagnóstico, prever o efeito do tratamento ou outras consequências da decisão médica e depois recalcular probabilidades *a priori* com base na informação que vai sendo obtida, ou seja, condicionadas, como ensina o teorema de Bayes, o centro do pensamento probabilístico clínico.

A discussão extensa da epidemiologia clínica obriga, como foi dito, a percorrer três domínios fundamentais: o diagnóstico (e mais em particular o problema dos rastreios), o prognóstico e a terapêutica. Embora controverso, todo o largo campo dos ensaios clínicos é por muitos considerado um capítulo da epidemiologia clínica. Neste texto vamos limitar-nos a abordar as questões da variabilidade e de um elemento especial de toda a prática clínica e epidemiológica que é o conceito de normal e de como isso resulta das mensurações.

Todas as informações obtidas por observação ou após intervenção clínica são classificáveis e tendem tradicionalmente a ser descritas como pertencendo a dois grandes grupos que implicam valorização e tratamento estatístico diversificado: as informações “duras” ou objectivas e as informações “moles” ou subjectivas. Os dados moles são os não quantificáveis, expressos geralmente por palavras, como a dor, a náusea os tinitos ou a intensidade de um sopro carotídeo. Os dados duros são dimensionais, mensuráveis por meios físicos, como a pressão arterial ou a temperatura corporal, obtidos objectivamente, passíveis de registo que permite reavaliação. O seu atributo fundamental é a reprodutibilidade das observações. Há um sentido generalizado em considerar os dados duros como mais fiáveis e por isso tendem a ser preferidos para avaliar o efeito das intervenções. Contudo, com o curso crónico das patologias e a impossibilidade de atingir “curas”, tornou-se um desafio científico atraente transformar dados moles em informações progressivamente mais objectivas. De um ponto de vista humano pode ser tanto ou mais importante que mostrar um aumento de 2 gramas por litro na hemoglobina ser capaz de objectivar que o doente se sente “bem”, considera a medicação “útil” ou a sua família está “feliz” com o curso da doença. Por isso, tem-se investigado muito no sentido de “endurecer” dados moles, através da utilização de escalas ou índices, como é já frequente dispor para medir a dor, a sintomatologia depressiva, a ansiedade ou as diferentes dimensões da qualidade de vida.

Independentemente da natureza das observações clínicas elas terminam a ser descritas ou reconhecidas



como normais ou anormais e com essa atitude corre-se um elevado risco de má-classificação. Como uma das tarefas fundamentais com que se depara um clínico é distinguir o normal do anormal, para chegar a um diagnóstico ou instituir uma terapêutica, sendo esperado que separe as situações em que deve intervir daquelas em que não há qualquer acção a tomar (sendo que também isso é uma atitude!), importa conhecer o processo através do qual se chega à definição de anormal e quais os problemas relacionados com as medições que lhe estão subjacentes.

A cada um dos atributos, características ou observações dá-se a designação de variáveis pois mudam de um para outro indivíduo e até no mesmo sujeito em momentos distintos. As variáveis que caracterizam os fenómenos clínicos são expressas em três escalas, de acordo com a sua natureza qualitativa ou quantitativa: nominais (grupo sanguíneo), muitas vezes simplesmente dicotómicas (ausente, presente), ordinais (classes de insuficiência cardíaca) ou intervalares (contínuas – peso; discretas – paridade). Quanto ao conteúdo, podem classificar-se como unidimensionais (reflectem conceptualmente um só atributo como propriedade única quantificável e medida com escala singular – frequência cardíaca) ou multidimensionais (combinação de diferentes variáveis unidimensionais formando índices – APGAR, APACHE). Em qualquer dos casos, as medições destas variáveis estão sujeitas a erros – de natureza e complexidade diferente de acordo com as suas características – uns sistemáticos, que lhe afectam a validade e outros aleatórios que lhe podem perturbar a precisão. A variabilidade pode depender da natureza do instrumento de medição, do carácter amostral do fenómeno observado (uma biópsia renal fornece informação sobre uma pequena representação do órgão a estudar e, mesmo avaliada sem qualquer erro, poderá não representar outras zonas, isto é, o facto de a amostra obtida ser normal não garante só por si que todo o rim seja normal, tornando assim muito complexa a natureza do eventual erro de diagnóstico), do observador ou de características biológicas (como nos ciclos circadianos), e pode ser minimizada através da utilização de instrumentos de

melhor qualidade, aumentando o número de amostras ou agindo de acordo com protocolos padronizados. De um ponto de vista conceptual, importante para a interpretação estatística e clínica, uma medição pontual deve ser considerada como uma simples amostra de uma população de medições possíveis na qual está incluído o valor verdadeiro e à qual se deve poder adicionar um intervalo de confiança.

Podemos assim pensar a variabilidade na qual asentamos a medida do diagnóstico e do prognóstico como um atributo que pode ser intra-individual e inter-individual e que se quantifica através da *Precisão*, a qual dá conta da dispersão dos valores observados e depende da dimensão da amostra (uma média é estimada com maior precisão numa amostra de grande dimensão do que numa amostra pequena) e o *Viés*, um erro metodológico que obsta a uma medida *válida* do fenómeno estudado, qualquer que seja a dimensão da amostra. É importante distinguir imprecisão (ou erro aleatório) do viés (ou erro sistemático): uma medida pode ser válida e precisa, não válida mas precisa, válida mas imprecisa e nem válida nem precisa, ou seja de uma total inutilidade.

A definição de normal e anormal idealmente deveria poder corresponder a uma diferença clara entre saudáveis e doentes, como se para determinado atributo pertencessem a populações verdadeiramente distintas. Contudo, raros são os fenómenos clínicos que podem ser categorizados de modo a obter uma distinção nítida entre o normal e o anormal, isto é, sem que haja uma zona cinzenta de sobreposição, porque mesmo os chamados saudáveis têm inerente variabilidade biológica. A comparação pressupõe um âmbito de normalidade, no qual se encontra o conjunto de valores observados em indivíduos supostamente saudáveis. É o caso da pressão arterial, da densidade mineral óssea ou da velocidade de sedimentação. Nestas circunstâncias, o âmbito da normalidade é uma estatística descritiva, não um instrumento de diagnóstico, e corresponde essencialmente à construção de um conceito de anormal como invulgar ou pouco frequente. Outra separação resulta de designar como anormal observações ou medições que



habitualmente se associam a doença, incapacidade ou morte. Finalmente, o anormal pode ser reconhecido como uma medição passível de modificação por tratamento, embora este conceito implique a dependência de circunstâncias temporais e até locais pois o que hoje não é tratável pode passar a sê-lo ou pode haver modificações no limiar de anormal de acordo com a alteração das indicações para tratar, como aconteceu com a pressão arterial ou a hiperglicemia.

Na prática clínica corrente, quando o médico se depara com um resultado anormal, por exemplo um colesterol sérico elevado, tende a pedir a sua repetição. Muitas vezes o segundo valor é normal. Perante esta situação, muito frequente na rotina clínica, como valorizar os resultados? Porque é que isto acontece? Admitindo que ambas medições são obtidas por processos tecnicamente correctos, a segunda medição vale “mais” que a primeira? Ao decidir repetir a prova, o clínico está de facto a seleccionar indivíduos que apresentam valores mais extremos numa distribuição e, por razões puramente estatísticas de variação aleatória, pode esperar-se que apresentem valores menos extremos em medições subsequentes. Este fenómeno é conhecido como regressão para a média e a sua designação deve-se a Francis Galton, que desenvolveu uma técnica para investigar a relação entre a altura dos filhos e a dos pais, tendo observado que se fosse escolhido um grupo de progenitores com uma dada altura média, a média das alturas dos filhos era mais próxima da altura média da população que da dos pais, ou seja, os pais altos tendiam a ser mais altos que os filhos. Galton designou esta constatação como regressão para a mediocridade, significando com isso um movimento em direcção à média, e hoje designa-se como regressão para a média esse fenómeno puramente estatístico resultante da selecção de um valor determinado do preditor e da relação imperfeita entre as variáveis.

Doentes que são seleccionados (por exemplo após uma determinação da pressão arterial) por apresentarem um resultado mais alto ou mais baixo que os limites esperados, em média, tenderão a situar-se mais próximo do centro da distribuição se houver repeti-

ção das medições. Essas medições subsequentes serão estimativas mais rigorosas do valor verdadeiro, que se poderia obter por intermédio de múltiplas medições no mesmo doente – uma realidade impraticável. Assim, faz todo o sentido repetir uma prova que surge com um valor anormal, embora saibamos que quanto mais extremo for o valor inicial menos provável será que uma medição seguinte seja normal.

Este fenómeno é importante para a decisão diagnóstica ou terapêutica inicial porque o médico submete o seu doente a diversos testes clínicos (sinais, sintomas, testes de laboratório, imagiologia) que sendo imperfeitos, para os interpretar, exigem que se conheça a sua validade, ou seja, a sua capacidade para classificar os indivíduos comparativamente à realidade, quantificável como sensibilidade, especificidade e preditividade. Mas uma aproximação semelhante é a que devemos seguir na avaliação dos resultados de qualquer intervenção pois a melhoria observada pode não reflectir um efeito real mas simplesmente a situação estatística dependente da selecção e estar sujeita ao mesmo fenómeno de regressão para a média.

O contributo da epidemiologia clínica atravessa todo o processo da relação médico-doente e tem um papel fundamental na análise de decisão clínica tendo fornecido as chaves metodológicas para o movimento da chamada medicina baseada na evidência. No entanto, são conceitos simples que seguram o edifício da epidemiologia clínica e que se aplicam – sem que sempre nos apercebamos disso – na actividade diária. Abre-se agora um caminho mais na avaliação da variabilidade da prática clínica que importa acrescentar – a epidemiologia dos cuidados médicos e a forma como lida com os diferentes cuidados disponíveis, como descrito por Wenberg: “necessários” – o conhecimento mostra que funcionam melhor que qualquer alternativa, e os benefícios excedem as desvantagens; “sensíveis à preferência” – há mais que uma opção e os resultados variam com elas (exemplo, rastreio de cancro da próstata); “sensíveis ao fornecimento” – não específico de tratamento mas da forma como se lida com a doença.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – J.B. Amberson, B.T. MacMahon, M. Pinner. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis* 1931; 24: 401-435.
- 2 – Report of the therapeutic trial committee of the Medical Research Council. The serum treatment of lobar pneumonia, *Lancet* 1934; i: 290-295.
- 3 – J.R. Paul. Clinical epidemiology, *Journal of Clinical Investigation* 1938; 17: 539 -541.
- 4 – A. R. Feinstein, *Clínica Epidemiology, I: The populational experiments of nature and of man in human illness*, *Annals of Internal Medicine* 1968; 69: 807-820.
- 5 – D. L. Sackett, R.B. Haynes, G.H. Guyatt, P. Tugwell, *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*, 2nd Ed., Londres, Little, Brown & Co., 1991, 442 p.
- 6 – A Morabia. *L'Épidémiologie Clinique*. 1st Ed, Paris, Presses Universitaires de France, 1996, 127 p.
- 7 – D.A. Grimes, K. F. Schulz. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005; 365: 1500-05.
- 8 – J. M. Elwood. *Clinical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials*. 2nd Ed. New York, Oxford University Press, 1998, 448 p.
- 9 – W. B. Provine. *Sewall Wright and Evolutionary Biology*. Chicago, The University of Chicago Press, 1989, 545 p.
- 10 – J E Wennberg. *Tracking Medicine*. New York, Oxford University Press, 2010, 319 p.

Correspondência:

HENRIQUE BARROS
e-mail: henriquebarros@gmail.com



