

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM
MEDICINA:
A CONTRIBUIÇÃO DA
EPIDEMIOLOGIA

MAURICIO GOMES PEREIRA

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM MEDICINA:
A CONTRIBUIÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA**

**MEMÓRIA APRESENTADA À
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

**RIO DE JANEIRO
2016**

Memória oferecida à Academia Nacional de Medicina para
concorrer à cadeira de número 16 da Secção de Medicina, tendo
como patrono Érico Coelho, anteriormente ocupada
pelo Acadêmico Júlio Studart de Moraes.

P436

FICHA CATALOGRÁFICA

PEREIRA, Mauricio Gomes

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS EM MEDICINA: A CONTRIBUIÇÃO DA
EPIDEMIOLOGIA / Mauricio Gomes Pereira – Rio de Janeiro
[s.n.], 2016.

80 páginas

Memória apresentada à Academia Nacional de Medicina

1. Evidências científicas 2. Epidemiologia.

Academia Nacional de Medicina (ANM)

CDD 614.4

DEDICATÓRIA

Dedico esta memória ao médico Paulo Gomes Pereira, meu pai, por me ensinar, pelo exemplo, o precioso hábito da leitura.

Dedico esta memória aos Professores João Bosco Rennó Salomon e Marcel Graffar, pelo apoio que me deram durante o início da minha vida profissional.

Dedico esta memória aos Professores Mervyn Susser e Zena Stein por todas as oportunidades que me proporcionaram na minha trajetória científica.

A minha esposa, Cleire Paniago Gomes Pereira, e filhos, Paulo e Marina, por alegrarem a minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. CONCEITO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	11
2. EPIDEMIOLOGIA TRADICIONAL	19
3. APROXIMAÇÃO ENTRE CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA ...	47
4. HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	55
5. CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Níveis de evidência segundo a Força Tarefa Canadense para Exame Periódico de Saúde

Tabela 2. Relação entre níveis de evidência e graus de recomendação: classificação para agentes anti-trombóticos

Tabela 3: Níveis de evidência do Centro para Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford

Tabela 4. Graus de recomendação do Centro para Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford

Tabela 5. Percentual de intervenções classificadas por grau de efetividade segundo o *BMJ Clinical Evidence Handbook*

Tabela 6. Critérios para classificar evidências, segundo o Fundo Mundial de Pesquisa sobre o Câncer

Tabela 7. Classificação das evidências sobre atividade física utilizando os critérios da Estratégia Global da Organização Mundial da Saúde

Tabela 8. Níveis de qualidade de evidências e sua interpretação

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

British Medical Journal (BMJ)

Organização Mundial da Saúde (OMS)

RESUMO

Evidências científicas em medicina: a contribuição da epidemiologia

Há muito, a epidemiologia contribui com pesquisas na área da saúde, o que torna o processo decisório menos aleatório, pois evidências científicas de qualidade auxiliam na tomada de decisões. O objeto de estudo da epidemiologia evoluiu com o tempo, deixando de focar somente em doenças para abarcar diversas áreas. A fusão entre a epidemiologia tradicional e a epidemiologia clínica não apenas promoveu o desenvolvimento e a aplicação de metodologias rigorosas que fornecem resultados mais confiáveis, mas também impulsionou a investigação de temas de interesse clínico. Dessa forma, a população se beneficia quando as melhores evidências científicas são integradas à prática clínica.

Por meio da epidemiologia, os clínicos encontraram uma forma sistemática de produzir e ranquear evidências. Atualmente, eles têm a disposição o sistema de hierarquia das evidências ao se tomar uma decisão clínica. Este sistema é baseado em dois critérios principais: o tipo de delineamento utilizado e como o estudo foi feito. Os níveis hierarquizados de evidência partem de ensaios clínicos randomizados, o nível mais alto, seguidos por estudos controlados sem randomização e finalizando em estudos não controlados - ou seja, sem grupo controle. Os critérios utilizados para compor a hierarquia das evidências subsidiam os graus de recomendação para a prática clínica.

A epidemiologia contribuiu para o suporte do sistema de hierarquias. No entanto, a literatura disponibiliza dezenas de classificações de evidências científicas, o que reflete a falta de consenso. Muitos esforços têm sido empregados em prol da uniformização. O sistema GRADE, por exemplo, parece ser uma boa opção em direção a consenso. No entanto, seu uso ainda não é consensual. A epidemiologia é peça essencial da medicina baseada em evidências, pois tem contribuído com avanços em pesquisas e, conseqüentemente, tem dado condições para que profissionais da saúde tomem decisões clínicas com mais propriedade e responsabilidade.

Palavras-chave: Epidemiologia, Evidência científica

ABSTRACT

Scientific evidence in medicine: the contribution of epidemiology

The epidemiology has been contributing for the health area through high quality research in order to make the decision process less random. The object of study in epidemiology has evolved and changed its focus from diseases to investigate an array of areas in population health. The fusion between traditional and clinical epidemiology not only allowed more rigorous methodologies to be used which resulted in more validity and reliability, but also made the investigation on clinical topics more feasible. Thus, when the best scientific evidences are integrated into clinical practice, they benefit the population.

Doctors have found a systematic way of producing and raking evidence through the epidemiology. Nowadays, the hierarchical model of evidence must be considered before making a clinical decision. This system is based on two criteria: the study design and how the study was carried out, which reflects its capacity of neutralizing bias. The evidence levels go from randomized control trials, non-randomized controlled studies, to uncontrolled studies. The criteria used to comprise the hierarchical levels of evidence support the recommendation grading for clinical practice.

The epidemiology has contributed for the hierarchical system of evidence allowing clinical decision making to be based on reliable and high quality research. However, many different classifications are found in the literature resulting in a lack of consensus regarding the topic. Much effort has been made in order to standardize the classification. An example of that is the use of GRADE which seems a good option for reaching consensus, even though it is still not extensively used. The epidemiology has a significant role in evidence-based medicine because it has contributed for research advances and has enabled health professionals to make their clinical decision with more awareness and responsibility.

Keywords: Epidemiology, Scientific evidence

CAPÍTULO 1

CONCEITO DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

As pessoas, não importa o grau de instrução, utilizam as evidências de que dispõem ou em que acreditam para tomar decisões sobre suas vidas e a de seus semelhantes. Nada mais natural do que proceder desse modo. Era assim no passado e hoje não é diferente. Cada um procura o que lhe parece adequado nas situações mais corriqueiras, como ingerir alimento ou comprar medicamento sem prescrição médica.

As evidências de que as pessoas dispõem para tomarem decisões são de natureza diversa. Há fontes não sistemáticas, como conhecimento popular, senso comum, intuição, hábitos, experiência própria, opiniões, cultura familiar, costume local, sites na internet e notícias da mídia. Nesse cenário de múltiplas opções, operam os profissionais de saúde. Esses profissionais, credenciados por terem diploma universitário, são ensinados a utilizar as evidências científicas. Teoricamente, deveriam estar preparados para empregar as melhores evidências disponíveis nas suas práticas diárias.

As evidências científicas das quais os profissionais de saúde dispõem para tomada de decisões também vêm de diversas fontes. Podem apoiar-se nas opiniões de colegas experientes e atualizados, superiores hierárquicos, professores, especialistas e outros formadores de opinião, textos da internet, representantes de companhias farmacêuticas e de equipamentos, ensinamentos obtidos por participação em reuniões científicas e por leitura de

livros e artigos científicos. Pela relação de fontes de informação apresentada, percebemos que elas não têm o mesmo grau de credibilidade. Além disso, podemos até suspeitar da existência de conflito de interesses.

No mundo moderno, a ciência tem grande prestígio dado à variedade de avanços que tem propiciado. Uma das razões desse sucesso é o enfoque sistemático adotado para investigar um tema. A ciência moderna nasceu e floresceu quando pessoas passaram a duvidar dos ensinamentos que eram repassados acriticamente de geração em geração e lhes pareciam equivocados. Entre os exemplos mais eloquentes de cientistas que assim procederam estão os de Vesálio (1514-1564) e Harvey (1578-1657), que escreveram seus textos baseados nas próprias pesquisas. Desafiaram a autoridade de seus precursores, como Galeno, cujos ensinamentos foram aceitos sem questionamentos por séculos. (1-3) Portanto, nada mais lógico do que utilizar as evidências produzidas pelo método científico ou, mais exatamente, aquelas que tenham o aval da comunidade científica.

A explosão das pesquisas médicas, principalmente após o término da Segunda Guerra Mundial em 1945, passou a requerer atualização constante do pessoal de nível superior. O conhecimento tem prazo de validade. A atualização visa a fazer que os profissionais utilizem as melhores evidências científicas nos seus locais de trabalho e nas próprias vidas.

De onde vem a evidência utilizada pelos médicos para a tomada de decisões? Como se forma o corpo de evidências que está disponível para o profissional de saúde utilizar em benefício de seu paciente e de sua comunidade? Essas são algumas das questões que estão na base do presente trabalho. Discorreremos sobre o uso de evidências científicas em medicina. Iremos defender a tese de que o material para estudo de tais evidências está fundamentado na teoria e na prática do que hoje se entende por epidemiologia. Abordaremos dados históricos da epidemiologia, faremos um paralelo com a clínica, bem como os desdobramentos da epidemiologia, para chegar à classificação das evidências utilizadas em medicina e na classificação das recomendações. Mostraremos que os temas referentes às evidências científicas foram trazidos e adaptados para o ambiente clínico por médicos que dominaram a teoria e a prática da epidemiologia tradicional. Antes de passar para esses pontos, trataremos de algumas questões e conceitos básicos de

ciência.

A. O QUE É EVIDÊNCIA

Evidência é tudo aquilo que pode ser usado para argumentar ou provar que uma afirmação é verdadeira ou falsa. (4) Em termos operacionais, adotamos a seguinte definição. Evidência é a informação que se usa no processo de decisão, no caso presente, de decisão clínica.

A evidência científica, por sua vez, é aquela utilizada para servir de base para confirmação ou negação de teoria ou hipótese científica. Para que a evidência seja considerada científica é necessário que haja pesquisa realizada dentro de preceitos científicos, que seus resultados tenham sido publicados e, assim, passível de replicação em outros locais.

B. A CIÊNCIA É INDUTIVA

O conhecimento é uma representação intelectual da realidade. Essa representação poderá estar perto ou longe dessa realidade. Como não conhecemos a realidade, o julgamento se faz indiretamente, pela forma como se abordou e estudou o tema. O julgamento é feito pelos pares. Por exemplo, os filósofos procuram conhecer a realidade, ou aproximar-se da verdade, pela lógica dedutiva. Partem de premissas gerais para chegar a uma conclusão. Vão do geral para o específico. Ao divulgar suas conclusões, elas serão julgadas por seus pares, outros filósofos.

Os cientistas trabalham diferentemente dos filósofos. Pesquisam fatos e fazem generalizações. Portanto, partem do específico para o geral. As generalizações são o objetivo da ciência. Constituirão o corpo de conhecimentos que se materializa sob a forma de literatura científica. Da mesma maneira que o relatado para os filósofos, os cientistas de um campo do conhecimento julgarão as informações e o conhecimento produzido por cientistas desse mesmo campo do conhecimento. Assim caminha a ciência. Para caminhar bem, os cientistas usam o método científico.

O MÉTODO CIENTÍFICO

As pesquisas relatadas em periódicos científicos de medicina são, em sua maioria, de cunho indutivo e são feitas com o uso do método científico. (1)

A forma de investigar, em suas linhas gerais, não é nova nem própria da medicina. Ela é, em sua essência, a mesma encontrada em outras ciências. A diferença reside somente nas adaptações que são feitas para lidar com os problemas próprios do estudo da saúde e da doença nas pessoas e na coletividade.

O método científico nos indica o caminho a seguir. Primeiramente, define-se o problema a enfrentar e então reúnem-se as informações descritivas e de outra natureza que sejam pertinentes ao estudo do tema. Produzem-se explicações ou hipóteses para a situação encontrada, e a seguir, testam-se essas explicações por meio de delineamentos que sejam apropriados ao tema e conclui-se. Essa conclusão estará baseada em coleta, análise e interpretação dos dados, feitas com rigorosidade metódica. Com base no que foi concluído, se pertinente, fazem-se generalizações e mesmo recomendações. As novas informações e recomendações produzidas ou decorrentes da pesquisa geram novas hipóteses, e o ciclo se perpetua com o teste dessas hipóteses e novamente se fazem coleta de dados, análise, interpretação e assim por diante.

A credibilidade dos resultados de uma pesquisa advém de o investigador ter usado adequadamente o método científico. Quem julga essa adequação são os pares desse cientista.

CONFIRMAÇÃO E REFUTAÇÃO DE TEORIAS

Os cientistas são prudentes quanto à aceitação das conclusões de pesquisas pioneiras. Esperam confirmação, pois esta aumenta a credibilidade dos resultados. A falta de confirmação levanta desconfiança. Assim, a consistência de resultados por diferentes pesquisadores em diferentes lugares tornou-se um dos critérios para convencer cientistas.

A confirmação por diversos pesquisadores em diferentes lugares dá uma espécie de certificado provisório para a teoria, mas que pode ser revogado com novos conhecimentos.

O filósofo austríaco naturalizado inglês Karl Popper, 1902-1994, postulou que a confirmação de achados em novas pesquisas, a essência do método indutivo, meramente aumenta a probabilidade de que a teoria esteja correta. (5) Por essa via, alegou, não se prova teoria. Apontou para a refutabilidade, sinônimo de falseabilidade, como a solução para o problema da indução. Em lugar de tentar provar uma teoria, dever-se-ia procurar o contraexemplo, a refutação da teoria. A evidência confirmatória só contaria se fosse produto de testes fracassados de refutabilidade. Ao se tentar sem êxito mostrar que uma teoria é falsa, estar-se-ia atribuindo credibilidade à teoria. Ao contrário, se for confirmada como falsa, é refutada. A incapacidade de refutar a teoria, no entanto, não a torna verdadeira. Em conclusão, ficamos com a definição de conhecimento nos seguintes termos. Conhecimento é a descoberta que não foi refutada até o momento.

C. INFORMAÇÃO CIENTÍFICA É INFORMAÇÃO PUBLICADA

Os cientistas comunicam os resultados de suas pesquisas por meio da palavra escrita. O estágio final de uma pesquisa é a divulgação correta. Pesquisa não publicada ou indevidamente publicada não produz conhecimento.

Em passado longínquo, os cientistas publicavam seus achados e suas reflexões em livros. A partir do século XVII, foi crescendo o uso de periódicos científicos para a comunicação entre pesquisadores. Portanto, hoje, as evidências científicas estão em periódicos. Essa é uma posição inicial e provisória. Explicaremos mais adiante que se pode ir um pouco além e considerar que nem todos os periódicos de medicina trazem evidências de credibilidade.

Estamos usando o termo evidência com o sentido de prova. Há provas com mais credibilidade que outras. Por exemplo, as conclusões provenientes de um experimento terão mais peso científico quando comparadas com as vindas de uma investigação despreziosa, não sistemática, sem grupo-controle. Ter mais peso significa que a prova é mais forte, mais robusta, mais substancial. O ideal seria que todas as decisões clínicas fossem tomadas com base nas melhores evidências. Para tal, o tomador de decisões precisaria estar

atualizado e, por isso, saber encontrá-las, interpretá-las e usá-las no dia a dia. Diante da explosão da informação dos nossos dias, essa não é uma tarefa simples. Mas as pessoas podem aprender a usar eficientemente as melhores evidências.

O periódico em que o pesquisador publica fornece indicação inicial da provável qualidade da pesquisa e, conseqüentemente, da evidência que ela produz. Três critérios são apresentados a seguir para classificar os periódicos científicos: a existência de revisão por pares, a disponibilidade do texto em bases de dados e o fator de impacto. Todos têm relação com o uso das evidências para a tomada de decisões.

REVISÃO POR PARES

Revisão por pares é o processo de julgamento, por especialistas, dos artigos submetidos à publicação. O julgamento pode ser de projetos de pesquisa, de resumos para congressos e outros mais. Mas vamos nos ater a julgamento de artigos submetidos para publicação.

O propósito da revisão é recusar os relatos inadequados e melhorar os selecionados para publicação. O revisor julgará os méritos científicos do artigo, sua relevância, sua originalidade e a adequação para a clientela do periódico.

Os periódicos que adotam o processo de revisão por pares são considerados como de maior credibilidade quando comparados aos que não utilizam tal processo na seleção de artigos.

INDEXAÇÃO DO PERIÓDICO EM BASES DE DADOS

Apenas proporção reduzida dos periódicos científicos é indexada em bases de dados. A verificação se a revista está ou não indexada é uma maneira simples de estimar prestígio. Outra possibilidade é hierarquizar as bases pela sua abrangência local, nacional e internacional. As revistas internacionais são as de maior prestígio. O artigo nelas publicado recebe uma espécie de selo de qualidade. Publicar nessas revistas é cada vez mais difícil. A competição é crescente, o texto deve ser enviado em inglês e a proporção de recusas é alta.

FATOR DE IMPACTO

Os periódicos disponíveis em bases de dados são hierarquizados em relação às citações. Por meio do fator de impacto mede-se a frequência com que um periódico é citado. Por exemplo, o *New England Journal of Medicine* tem um fator de impacto em torno de 50. Significa que, em média, cada artigo que aparece naquele periódico recebeu 50 citações. Outro periódico com fator de impacto igual a 1 está indicando que cada artigo recebe uma citação apenas. Trata-se de um indicador muito utilizado internacionalmente. A Capes o adota como o critério mais importante para avaliar a qualidade das publicações das pós-graduações no País.

D. COMENTÁRIOS

Os cientistas são céticos. Desconfiam de informações científicas que não passaram pelo crivo da revisão por pares. Não as levam em conta. As evidências que utilizam para a tomada de decisões são provenientes de pesquisas triadas por editores de periódicos científicos que usam o sistema de revisão por pares. Aquelas revistas com alto fator de impacto têm grande prestígio e estão usualmente indexadas em mais de uma base de dados. Mas isso não significa que os artigos que nelas aparecem sejam sempre de qualidade superior. A prática mostra que são publicados muitos textos, mesmo em periódicos com alto fator de impacto, que, depois de sua publicação, são rejeitados por falhas metodológicas. (6, 7) Daí a conveniência de avaliar qualidade focando-se em cada artigo isoladamente. Nesse processo de avaliação crítica, o conhecimento da teoria e prática da epidemiologia assume papel relevante.

Capítulo 2

EPIDEMIOLOGIA TRADICIONAL

Faremos no capítulo uma breve introdução à epidemiologia para depois concentrar a descrição em seus aspectos metodológicos. Os métodos de investigação e os elementos que os complementam formam a estrutura de conhecimentos necessária para entender e lidar com as evidências científicas utilizadas em clínica e em saúde pública.

A. INTRODUÇÃO À EPIDEMIOLOGIA

A mídia divulga diariamente resultados de pesquisas científicas sobre problemas de saúde que afetam a população. Os temas abordados, em sua maioria, podem ser agrupados em três categorias:

- I. A frequência de doenças e outros agravos à saúde; por exemplo, a incidência crescente de casos de gripe e o aumento no registro de casos de zika, microencefalite ou internações por pneumonia.
- II. A relação potencial ou real entre a ocorrência de um problema de saúde e os fatores que possam explicá-lo, como hábitos de vida, atributos genéticos e fatores ambientais.
- III. O nível de eficácia de produtos ou procedimentos utilizados para restaurar a saúde ou prevenir as doenças.

Em muitas dessas notícias aparece a informação de que são provenientes de pesquisas coordenadas por epidemiologistas ou se trata de estudo epidemiológico.

B. CONCEITO DE EPIDEMIOLOGIA

No passado, a epidemiologia era entendida como o estudo de epidemias. O foco eram as doenças que evoluíam por surtos periódicos, acompanhados de alta mortalidade e letalidade. Hoje a epidemiologia não se restringe ao estudo de epidemias dessas enfermidades. Porém, o termo permaneceu. Isso ocorre também em outras situações, cujas definições nos confundem quanto ao seu real significado. Por exemplo, meteorologia. Meteorologia não é o estudo de meteoros, como o nome poderia supor.

DEFINIÇÕES DE EPIDEMIOLOGIA

A palavra epidemiologia vem do grego e significa o que afeta a população (*epi* = sobre; *demo* = população; *logos* = tratado). No entanto, diferentes autores definem epidemiologia de modo distinto. Há dezenas de definições. (8) A diversidade reflete a falta de consenso ou, mesmo, a dificuldade em encontrar um conceito que envolva seus diferentes aspectos.

A seguir são apresentadas algumas definições que estão em acordo com o conceito moderno de epidemiologia. Primeiro, as mais simples e, depois, duas de maior complexidade.

- I. Estudo da doença como fenômeno de massa.
- II. Estudo da ocorrência da doença na população.
- III. Estudo da saúde e da doença em grupos de pessoas.
- IV. Estudo da distribuição e dos determinantes da frequência das doenças em populações humanas. (9,10)
- V. Estudo da ocorrência e distribuição de eventos relacionados à saúde em populações específicas, incluindo o estudo dos determinantes que influenciam tais eventos, e a aplicação deste conhecimento para controlar os problemas de saúde. (11)

As três primeiras definições são de cunho geral e realçam a epidemiologia como o estudo de temas de saúde em grupos. As duas outras são mais específicas.

A quarta definição é uma das mais citadas na literatura. Ela aparece em livro clássico de epidemiologia. (10)

A definição apresentada em último lugar consta do Dicionário de Epidemiologia. (11) Ela é semelhante à anterior na sua parte inicial, pois se refere ao estudo da distribuição e dos determinantes. Porém difere na parte final, acrescentando um componente que está implícito nas demais definições, a aplicação do conhecimento para controle de problemas de saúde. Essa área de pesquisa é encontrada com frequência crescente nos periódicos científicos. Eis pergunta típica para ser respondida por meio dos estudos epidemiológicos analíticos desse tipo. A solução proposta para controlar a doença funciona?

C. PARA QUE SERVE A EPIDEMIOLOGIA

Há algumas décadas, um epidemiologista inglês listou a sua visão sobre os usos da epidemiologia. (12) Eles estão transcritos a seguir na ordem em que o autor os apresentou.

- I. Realizar estudos históricos, a partir dos quais são feitas previsões.
- II. Efetuar diagnósticos comunitários, de modo a monitorar a saúde da população.
- III. Promover estudos sobre serviços de saúde, para conhecer, entre outros, necessidades, demanda, oferta, utilização e qualidade. Parte desses estudos está destinada a avaliar o impacto das intervenções preventivas e curativas.
- IV. Identificar riscos à saúde em subgrupos da população, de modo que os riscos possam ser estudados individualmente em predições.
- V. Identificar síndromes, para aperfeiçoar a prática clínica e as pesquisas.
- VI. Completar o quadro clínico das doenças, o que concorre também para aperfeiçoar a prática clínica.
- VII. Identificar as causas das doenças, o que seria o uso mais importante da epidemiologia.

D. PARALELO ENTRE EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

No intuito de compor um paralelo entre epidemiologia e clínica, vamos realçar alguns pontos com base em suas definições. A epidemiologia é o estudo da saúde e da doença na população, ou seja, uma ciência de grupos. A clínica estuda também a saúde e a doença, porém, isoladamente. Na epidemiologia, dispõe-se de instrumental para diagnóstico e tratamento de grupos de indivíduos. Já na clínica, dispõe-se de instrumental para diagnóstico e tratamento do indivíduo. Veremos que o método epidemiológico é o utilizado para produzir as evidências científicas apropriadas para as decisões clínicas assim como para hierarquizá-las.

Os clínicos quando examinam os sete usos da epidemiologia sentem que estes constituem preocupações distantes de suas práticas diárias. Os usos 2 e 3, respectivamente, efetuar diagnósticos comunitários e promover estudos sobre serviços de saúde, lhes parece tarefas para o pessoal de saúde pública. Os demais usos dizem respeito principalmente à realização de pesquisas, mas isso ocupa apenas uma diminuta proporção dos clínicos. Diante de tal constatação, não é de estranhar o tradicional distanciamento entre clínicos e epidemiologia. No entanto, iremos mostrar que a medicina baseada em evidências, um movimento recente, trouxe argumentos mais atraentes para aproximar o clínico da epidemiologia. O domínio da teoria e da prática da epidemiologia possibilita ao médico melhor entender a estrutura das pesquisas, o que possibilita a avaliação crítica das evidências científicas e a compreensão do linguajar utilizado nas pesquisas científicas da área da saúde.

E. HISTÓRICO DA EPIDEMIOLOGIA

O início da epidemiologia como disciplina científica, da maneira como hoje a vemos, pode ser fixado na primeira metade do século XIX. Na época eram feitos estudos descritivos relativamente simples em comparação com padrões atuais. Pouco a pouco, apareceram formas mais elaboradas de descrição e de comparação dos achados, com a preocupação de minimizar o efeito de vieses e levar em conta o acaso nos resultados. Isso trouxe maior credibilidade para as conclusões das pesquisas.

De uma maneira esquemática, podemos organizar cronologicamente o início de estudos epidemiológicos sobre temas de saúde em quatro grandes grupos. Eles estão separados por espaços de aproximadamente 50 anos.

- I. Vigilância da saúde na comunidade
- II. Doenças infecciosas
- III. Enfermidades por carências nutricionais
- IV. Doenças não infecciosas

VIGILÂNCIA DA SAÚDE DA COMUNIDADE

No início do século XIX, quando a teoria miasmática ainda era hegemônica, foi iniciada a investigação sistemática das estatísticas de mortalidade e morbidade como fonte de informação sobre as condições de saúde e doença da população. Isso se deu principalmente na Inglaterra ou, pelo menos, nesse país o movimento era mais pronunciado. O nome que sobressaiu é o de William Farr (1807-1883). (13) Farr desenvolveu o sistema das estatísticas vitais e o utilizava como instrumento de vigilância, ao produzir relatórios anuais sobre a situação no período compreendido entre 1839 e 1878. Farr é considerado o pai da vigilância epidemiológica.

Antes de Farr, o inglês John Graunt (1620-1674) se notabilizou por analisar as estatísticas de óbitos e nascimentos de Londres. Revelar as leis que governam esses eventos é um dos objetivos das estatísticas vitais. Por seu pioneirismo, Graunt é considerado o pai das estatísticas vitais, ou o pai da demografia. Na visão atual, o seu trabalho constitui exemplo pioneiro de estudo epidemiológico descritivo.

Hoje o procedimento básico de vigilância em saúde pública é semelhante ao que Farr preconizava. Vigia-se a morbidade e a mortalidade da população, procurando-se por padrões incomuns de distribuição de agravos em saúde. Se alguma alteração do padrão é detectada, acompanha-se a incidência dos casos e investigam-se suas causas. O exemplo mais conhecido é o da AIDS, mas a cada ano surgem alertas sobre o perigo de aparecimento ou o reaparecimento de problemas de doença na coletividade.

DOENÇAS INFECCIOSAS

A peste negra que assolou a Europa no século XIV alcançou grandes proporções e tornou-se a epidemia mais conhecida na história da humanidade. No entanto, outras epidemias de grandes proporções ocorreram também em outros momentos, antes e depois do episódio da peste negra. Em meados do século XIX, alguns pioneiros divulgaram seus estudos minuciosos sobre epidemias, mostrando a magnitude do problema e investigando possíveis explicações para a distribuição dos casos.

Como procediam os pesquisadores dessa época? De maneira semelhante ao que se faz hoje em dia. Procuravam conhecer as características dos doentes, sua localização geográfica, a evolução e a época em que ocorriam. Os dados coletados permitiam identificar os segmentos populacionais mais e os menos afetados, assim como a época e os lugares em que os episódios ocorriam com mais intensidade. A partir das informações reunidas, era possível formular hipóteses sobre as causas prováveis.

Por séculos, a teoria dos miasmas prevaleceu como explicação para as causas das doenças. Na primeira metade do século XIX, era a teoria etiológica dominante. Entre as medidas preventivas adotadas para lidar com os miasmas estavam a drenagem dos solos, o saneamento básico e a melhoria da ventilação das cidades. As reformas urbanas da época eram guiadas pelos princípios de combate aos miasmas. No Rio de Janeiro, por exemplo, fez-se a reforma urbana com a abertura de largas avenidas e desmonte de morros. Muitas das medidas dirigidas para combater os miasmas também eram apropriadas para o controle de doenças infecciosas.

Alguns estudiosos contestavam a teoria dos miasmas, acreditavam em outra explicação, a qual ficou conhecida como teoria dos germes. Certos pesquisadores foram mesmo capazes de inferir a existência e as propriedades de micro-organismos causadores de doenças, antes mesmo que estes tivessem sido descobertos em laboratório. Quando, décadas mais tarde, os agentes infecciosos causais específicos foram identificados, confirmaram-se muitas das inferências que haviam sido feitas em estudos epidemiológicos anteriores. Os epidemiologistas pioneiros também formularam diversas recomendações que são válidas ainda hoje.

As prioridades de pesquisa nessa época podem ser também percebidas pela fundação, em 1850, da primeira sociedade de epidemiologia da qual se tem notícia, a Sociedade Epidemiológica de Londres, a *London Epidemiological Society*, inteiramente dedicada ao estudo das doenças infecciosas.

Eis três exemplos de pesquisas sobre doenças infecciosas realizadas em meados do século XIX.

O inglês John Snow (1813-1858), médico anestesiologista, conduziu investigações para esclarecer a origem das epidemias de cólera, ocorridas em Londres, no período 1849-1854. (14) Ao contrário de Farr, Snow não aceitava as explicações miasmáticas para o aparecimento de epidemias de cólera. Assim, conseguiu incriminar o consumo de água poluída como responsável pelos episódios da doença e traçar os princípios de prevenção e controle de novos surtos, determinados muito antes do isolamento do respectivo agente etiológico. Pelo rigor de suas investigações, John Snow é hoje reconhecido na literatura anglo-saxônica como o pai da epidemiologia.

Ignaz Semmelweis (1818-1865), médico obstetra húngaro, atuava na maternidade do Hospital Geral de Viena durante epidemia de febre puerperal. (15) Até então não havia explicação científica nem tratamento para a doença. Semmelweis observou que a mortalidade era maior na ala responsável pelos médicos residentes, os quais também faziam autópsias, se comparado à ala em que as parteiras eram as responsáveis. Sendo assim, após numerosas observações, foi solicitado aos residentes que lavassem as mãos em uma solução de hipoclorito de cálcio. A diferença de mortalidade entre as duas alas diminuiu significativamente. Embora não imediatamente, a prática foi adotada como forma de profilaxia da doença.

Peter Ludvig Panum (1820-1885), médico dinamarquês, investigou a epidemia de sarampo que ocorria nas ilhas Faroer, em 1846. (16) Ao analisar as características da doença, descobriu que era contagiosa e não miasmática. Após essa constatação, verificou que havia um período específico de incubação e detalhes sobre o modo de transmissão. A partir de então, construiu de maneira sistemática o mapa da doença. Seu trabalho foi publicado em dinamarquês e somente traduzido para o inglês em 1948.

Pouco tempo depois dos acontecimentos recém relatados, houve impressionante desenvolvimento no conhecimento sobre doenças infecciosas,

especialmente em laboratório. Muitos agentes microbiológicos foram identificados por cientistas trabalhando em microbiologia e em imunologia. Embora a noção de contágio seja antiga, formulada por Fracastoro (1478-1553), o esclarecimento dos meios de transmissão de numerosas doenças infecciosas foi um enorme avanço das pesquisas dessa época e dos anos seguintes. As pesquisas de campo, ou seja, as epidemiológicas, ficaram em segundo plano.

ENFERMIDADES POR CARÊNCIAS NUTRICIONAIS

Doenças que se comportavam de maneira semelhante às infecciosas foram também investigadas por nossos precursores, as quais inicialmente eram consideradas de etiologia transmissível. Porém, alguns pesquisadores discordavam dessa explicação, pois não condizia com os fatos. Por exemplo, a hipótese de etiologia infecciosa não combinava com a distribuição social dos casos, que poupava as classes mais abastadas. A explicação mais plausível, pensaram acertadamente, era a associação de tais doenças com a alimentação. Então seguiram procedimentos semelhantes aos descritos para doenças infecciosas. Estudaram a distribuição dos casos, formularam hipótese sobre o que julgavam ser a causa dessa distribuição e delinearam investigações para testar a hipótese formulada. Eis alguns exemplos de pesquisas da época.

Kanehiro Takaki (1849-1920), médico da marinha japonesa, (17) tendo conhecimento da difusão do beribéri no leste asiático e da alta incidência da doença em marinheiros, se interessou pela investigação da moléstia. Coletou informações sobre a epidemiologia da doença, levando em consideração fatores ambientais, além de condições de moradia e alimentação, e percebeu que os prisioneiros, que eram os mais acometidos pela doença, tinham condições alimentícias de pior qualidade em comparação com os marinheiros e os oficiais. Assim, em 1906, concluiu que a doença estava relacionada com má qualidade na alimentação, e, com isso, tinha a intenção de implementar um sistema que oferecesse alimentos de melhor qualidade para os prisioneiros. Com o passar do tempo, e após a realização de estudos experimentais que provavam sua hipótese, Takaki promoveu reforma das provisões navais.

Joseph Goldberger (1874-1929), médico servidor de saúde pública dos Estados Unidos, foi designado para a liderar uma investigação sobre a epidemia de pelagra que ocorria no sul do país. Pelo estudo da distribuição dos casos, concluiu que a explicação mais provável era de doença causada pela dieta. (18) Realizou três estudos experimentais onde a intervenção era fornecer dieta mais rica que a comumente recebida. Os casos de pelagra diminuía quando se melhorava a dieta e voltavam a aparecer sinais e sintomas de pelagra se a dieta habitual era reintroduzida. Comprovada a sua hipótese, iniciou estudos laboratoriais para investigar qual componente da dieta que, em deficiência, causava a pelagra. Sua hipótese era que a deficiência de triptofano provocasse a doença. Goldberger morreu antes que pudesse concluir seus estudos.

As pesquisas epidemiológicas pioneiras sobre enfermidades carenciais nos trouxeram uma nova forma de conhecimento, que se confirmaria posteriormente por meio de pesquisas laboratoriais de identificação de vitaminas. Na verdade, aproximadamente à mesma época, o conhecimento científico sobre nutrição humana se desenvolveu enormemente em laboratório, pela identificação e a descrição da estrutura das vitaminas e nutrientes.

DOENÇAS NÃO INFECCIOSAS

No decorrer do século XX, as doenças infecciosas diminuíram progressivamente de importância como causas de óbito, substituídas pelas não infecciosas. Mesmo no início do século XX, as enfermidades cardiovasculares e as neoplasias passaram progressivamente a ocupar posição de destaque nas estatísticas de mortalidade de alguns países. Em geral, na etiologia dessas doenças não há agente biológico conhecido, elas evoluem de maneira crônica e em frequências crescentes, e não por surtos epidêmicos semelhantes aos das doenças infecciosas agudas. Para estudar as suas causas, métodos especiais de pesquisa foram desenvolvidos e aperfeiçoados.

Um novo horizonte se abriu para as investigações de saúde, em meados do século XX, com a publicação e a ampla divulgação dos resultados dos estudos observacionais do tipo caso-controle e coorte. São representativas desse movimento as investigações sobre tabagismo e câncer de pulmão e

sobre os fatores de risco de doenças cardiovasculares. Dois exemplos de pesquisas epidemiológicas iniciadas em meados do século XX são descritas a seguir.

Em 1950, apareceram os primeiros estudos do tipo caso-controlado sobre tabagismo e câncer de pulmão. (19, 20) Um deles foi realizado pelo mesmo grupo que mais tarde publicaria os resultados de estudo de coorte sobre a incidência de doenças em médicos fumantes e não fumantes. (21,22) Os resultados dessas pesquisas e de outras sobre o tema foram reunidos em relatório publicado pelo governo norte-americano, no ano de 1964, mostrando as convincentes evidências de que o hábito de fumar aumentava substancialmente o risco de câncer de pulmão. (23)

Em 1948, na cidade de Framingham, nos Estados Unidos, foi iniciado o acompanhamento de adultos jovens e de meia-idade para investigar o aparecimento de doenças cardiovasculares e os fatores que poderiam explicar esse agravo. (24) O Estudo de Framingham, como ficou conhecido, se tornou o exemplo mais bem acabado de estudo de coorte. Identificou os principais fatores de risco de diversas doenças cardiovasculares, em especial, da doença coronariana, o objetivo original da pesquisa. Atualmente, continua o seguimento dos filhos e dos netos da coorte inicial. O escopo das doenças também foi ampliado para incluir, entre outras, os problemas do sono.

Abordagens semelhantes às descritas para investigação da relação entre tabagismo e câncer de pulmão e para identificar os fatores de risco de doenças cardiovasculares, foram utilizadas para investigar outras doenças e seus respectivos fatores de risco. O conhecimento assim produzido subsidiou a adoção de medidas preventivas específicas para combater numerosos fatores de risco, de modo a influenciar a incidência das doenças.

O desenvolvimento da epidemiologia moderna foi sendo moldado como resposta ao desafio que representava a ocorrência crescente das doenças crônicas. A identificação de fatores de risco de muitas doenças foi um dos mais importantes acontecimentos decorrentes das pesquisas sobre doenças crônicas.

AMPLIAÇÃO DO USO DA EPIDEMIOLOGIA

Mostramos a organização das pesquisas epidemiológicas pioneiras em quatro grupos. Seus inícios foram assim estimados. As pesquisas sobre vigilância em saúde em princípios do século XIX, sobre doenças infecciosas em meados desse mesmo século, sobre enfermidades por carências nutricionais no início do século XX e sobre doenças não infecciosas cinquenta anos mais tarde.

A partir do término da Segunda Guerra Mundial, houve crescimento exponencial das pesquisas em países desenvolvidos, em especial, nos Estados Unidos e Inglaterra. Ampliaram-se os temas investigados com o uso da epidemiologia. O grupo das doenças não infecciosas abriga enorme variedade de enfermidades. Os delineamentos utilizados para o estudo das neoplasias e das doenças cardiovasculares foram adaptados para a investigação de outras doenças crônicas e também adotados nas demais áreas das ciências da saúde. Subdivisões apareceram e o leitor encontrará numerosas designações para identificá-las, sendo exemplos, a epidemiologia psiquiátrica, a epidemiologia clínica, a epidemiologia materno-infantil e a farmacoepidemiologia.

No interior de cada uma dessas subáreas, problemas específicos tiveram que ser enfrentados para que investigações populacionais fossem realizadas com mais precisão. Por exemplo, a definição de caso em pesquisas psiquiátricas é tarefa complexa, mas essencial para poder realizar pesquisas epidemiológicas sobre o tema. A validação de testes diagnósticos a serem utilizados em extensos inquéritos populacionais é ilustração de assunto também minuciosamente investigado. O aperfeiçoamento das técnicas prospectivas e retrospectivas de pesquisa é outra característica da epidemiologia moderna.

F. TIPOS DE EPIDEMIOLOGIA

Embora os sete usos mencionados para a epidemiologia continuem atuais, eles podem ser organizados de forma diversa, em função dos objetivos que se queira alcançar. A seguir os usos estão apresentados em três categorias, de acordo com as definições modernas de epidemiologia.

- I. Traçar o perfil de um ou mais problemas de saúde que afetam a população
- II. Investigar as causas desses problemas
- III. Apontar as soluções que funcionam de modo a utilizá-las para remediar ou prevenir a ocorrência dos problemas.

Os três usos mencionados correspondem a três tipos de epidemiologia.

- I. Descritiva
- II. Analítica
- III. Experimental

EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA

É a parte da epidemiologia que têm o propósito de revelar as frequências e as variações de ocorrência de doenças na população.

Na epidemiologia descritiva, encontra-se um modo sistematizado para produzir informação sobre o perfil, ou seja, sobre a magnitude e a distribuição dos agravos em saúde da população. Este material é o que permite às pessoas refletirem sobre o assunto e selecionarem adequadamente as ações para lidar com a situação. Uma pergunta de epidemiologia descritiva poderia ser: qual o perfil da artrite reumatoide na coletividade? Em que subgrupos da população a doença tem frequência mais baixa ou mais alta?

A premissa que sustenta a epidemiologia descritiva é de que os agravos à saúde não ocorrem ao acaso na população. Eles se distribuem desigualmente na comunidade. Essa afirmação praticamente não tem exceção.

Como as distribuições das doenças se alteram com o passar do tempo, a rotina de parte do pessoal de saúde consiste em atualizar os registros sobre frequência de problemas prioritários, preparar estatísticas e analisá-las com o propósito de descrever sua distribuição na coletividade. Esse pessoal irá utilizar técnicas de estatística descritiva de modo a identificar, por exemplo, mudanças não esperadas na ocorrência de uma doença. Também é função desse

pessoal divulgar adequadamente as informações para que todos possam ter acesso a elas e tomar as decisões pertinentes.

EPIDEMIOLOGIA ANALÍTICA

É a parte da epidemiologia que têm por objetivo investigar os determinantes das doenças na população.

A premissa que sustenta a epidemiologia analítica é de que os agravos à saúde ocorrem como produto de fatores que também se distribuem desigualmente na população. A identificação de fatores de risco permite a adoção racional de medidas para neutralizá-los ou atenuar os seus efeitos. Dessa maneira, as pesquisas subsidiam os trabalhos de intervenção para melhorar a saúde das pessoas.

Eis algumas perguntas de epidemiologia analítica. Quais substâncias causam câncer? Quais comportamentos estão associados à ocorrência de câncer?

A ênfase de número expressivo de pesquisas epidemiológicas tem sido na busca pelas causas das doenças. Indícios para revelar as possíveis causas provêm de diversas fontes, entre as quais, os estudos clínicos, os resultados de exames laboratoriais e de autópsias e a inspeção das estatísticas sobre a distribuição dos casos. O nosso conhecimento é bastante desigual quanto as causas das doenças. Para algumas sabemos pouco de sua etiologia, como esclerose múltipla, enquanto que de outras temos bastante informação, sendo exemplo o câncer de pulmão.

EPIDEMIOLOGIA EXPERIMENTAL

É a parte da epidemiologia que têm por propósito testar intervenções em seres humanos, para saber se funcionam e são seguras. Os estudos experimentais deste tipo são também denominados estudos de intervenção.

Eis algumas perguntas que podem ser respondidas com o emprego de estudos experimentais em seres humanos. Vale a pena os idosos se vacinarem a cada ano contra a gripe? Quais são os benefícios?

Os métodos de avaliar intervenções são aproximadamente os mesmos que os utilizados para a busca das causas dos problemas de saúde, embora a terminologia adotada para identificá-los por vezes seja divergente.

O conhecimento das causas de um agravo à saúde fornece o caminho para prevenção e intervenção e, desta maneira, tentar mudar a distribuição da doença e melhorar a saúde da população. De alguns problemas de saúde temos informação suficiente para agir.

No caso do câncer de pulmão, por exemplo, temos de fazer com que as pessoas deixem de fumar e também impedir que novos contingentes de adolescentes adquiram o hábito de fumar. Como fazer isso? Embora saibamos as causas, mudar comportamentos não é tarefa simples. A ênfase das pesquisas têm sido esclarecer o real impacto das propostas para diminuir a frequência do hábito de fumar. As soluções atualmente disponíveis funcionam? Os estudos randomizados são um bom caminho para esclarecer a eficácia das soluções. Uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados poderia dar resposta adequada a esta pergunta.

Quando sabemos pouco sobre as causas de um problema de saúde, fica difícil atuar preventivamente. Esse é o caso da esclerose múltipla, do lúpus eritematoso sistêmico, da psoríase e da artrite reumatoide. Um investimento coerente seria em pesquisas etiológicas de modo a revelar causas passíveis de intervenção.

COMENTÁRIOS SOBRE TIPOS DE EPIDEMIOLOGIA

A forma de classificar a epidemiologia em descritiva, analítica ou experimental foi claramente expressa pela primeira vez em livro clássico de epidemiologia, publicado em 1960, denominado Métodos Epidemiológicos. (9) O livro aponta o lugar da epidemiologia nas investigações modernas de saúde. Nos capítulos 1 a 4 são apresentados os conceitos básicos e nos de número 5 a 12 a epidemiologia descritiva. Há ainda dois capítulos para a epidemiologia analítica, um de estudos de coorte e outro de estudos de caso-controle, e o capítulo final é dedicado à epidemiologia experimental. Os temas desses três capítulos estavam claramente expostos e marcaram a epidemiologia moderna como o local para aprendizado das pesquisas analítica nas ciências da saúde.

A ampla circulação dos livros mencionados ajudou a sedimentar a noção de que na epidemiologia se encontram as bases para as pesquisas em saúde e de que os três tipos de epidemiologia constituem uma forma útil para classificação dos métodos de pesquisa.

Por vezes os tipos de epidemiologia são organizados diferentemente.

Uma classificação em duas categorias, distingue a epidemiologia descritiva e a analítica, sendo esta última subdividida em observacional e experimental.

Outra classificação, também composta por duas categorias, é a seguinte: epidemiologia observacional, subdividida em descritiva e analítica, e epidemiologia experimental.

Todas as três classificações de tipos de epidemiologia são corretas, muito usadas e dizem aproximadamente a mesma coisa. As três classificações são mesmo empregadas por um especialista em diferentes ocasiões. Apenas a abrangência dos termos pode mudar, dependendo da classificação. Por exemplo, a epidemiologia analítica pode dizer respeito somente a epidemiologia observacional ou englobar ambas, a observacional e a experimental.

G. ESTUDOS OBSERVACIONAIS E ESTUDOS EXPERIMENTAIS

As evidências científicas a serem utilizadas no processo de decisão podem vir da simples observação dos fatos ou por situações controladas pelo investigador. Na ordem habitual dos acontecimentos, primeiro se fazem observações e depois se decide por realizar ou não experimentos. Essa é a regra geral, os estudos observacionais usualmente antecedem os experimentais.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS: SIGNIFICADO E HIERARQUIA

Como o próprio nome indica, nessa categoria de pesquisa o investigador restringe sua atuação apenas à observação dos fatos, como eles ocorrem no mundo real. O pesquisador registra os acontecimentos mas não interfere no seu curso. Os dados coletados são organizados de modo a descrever uma situação ou efetuar comparações que permitam evidenciar uma associação.

Acontece rotineiramente em investigações sobre as causas das doenças em seres humanos. Por exemplo, compara-se a incidência de câncer em obesos e não obesos, para verificar se há associação entre obesidade e desenvolvimento de câncer.

Os estudos observacionais podem ser classificados de diversas maneiras. Em relação a presença ou não de grupo controle no interior da pesquisa, temos os estudos controlados e os não controlados. Para investigar relações causais, os estudos controlados são os mais adequados.

De um diferente ponto de vista, há três maneiras de investigar um tema.

- I. Prospectivamente, ao seguir o curso dos acontecimentos
- II. Retrospectivamente, quando se olha para trás e se refaz o passado, buscando pelas causas
- III. Transversalmente, em que se focaliza um particular momento, por exemplo, o da coleta de dados

A essas três maneiras de investigar são identificadas, respectivamente, os termos prospectivos, retrospectivos e transversais. Como as palavras prospectivo e retrospectivo geram confusão, outras denominações se tornaram mais comuns para identificar os tipos de estudo.

Nas investigações controladas, as três modalidades de pesquisa correspondem, respectivamente, às seguintes denominações de estudos observacionais analíticos.

- I. Estudo de coorte, que parte da causa para investigar o efeito
- II. Estudo de caso-controle, que parte do efeito para descobrir a causa
- III. Estudo transversal, ou seccional, em que causa e efeito são investigados simultaneamente

A limitação maior das pesquisas observacionais é a presença de variáveis geradoras de confusão. Por exemplo, pode-se investigar problemas de coluna entre mulheres que usam e que não usam salto alto. A formação dos grupos, neste caso, não é feita de maneira aleatória. As próprias mulheres escolhem, conscientemente ou não, o grupo que irão pertencer. Mesmo que as

conclusões das pesquisas indiquem maior incidência de dor nas mulheres que usam salto alto, nós não estaremos inteiramente seguros de que o uso do salto alto causa as dores na coluna. Pode ser que haja fatores outros, relacionados a sapato alto e a dor na coluna, que sejam os responsáveis pela dor. Em tal caso, a associação detectada entre sapato alto e dor na coluna pode ser simplesmente expressão do entrelaçamento de fatores confundidores.

O controle dos fatores confundidores, ou seja, das variáveis geradoras de confusão, é complexo nos estudos observacionais, mas deve sempre ser feito. Muitas vezes o controle desses fatores não se faz de maneira satisfatória, o que limita a credibilidade das conclusões da comparação dos grupos. Essa é uma limitação constante nos estudos observacionais.

Existem também as limitações próprias a cada tipo de abordagem, de modo que uma hierarquia se estabelece entre eles. Entre os estudos observacionais, os de coorte são os que produzem as melhores evidências de relação causal. Os de caso-controle se situam em posição intermediária pela dificuldade de formação de grupo controle adequado e pela qualidade da informação retrospectiva, por vezes questionável. Os estudos transversais tem a limitação da dificuldade de determinar a sequência temporal dos acontecimentos, o que é uma restrição considerável em estudos de relação causal.

Em síntese, existe hierarquia dos estudos observacionais controlados e a ordem de classificação pode ser assim enunciada, começando pelo estudo que fornece as melhores evidências de relação causal:

- I. Estudos de coorte
- II. Estudos de caso-controle
- III. Estudos transversais

ESTUDOS EXPERIMENTAIS: SIGNIFICADO E HIERARQUIA

Nos estudos experimentais, também chamados de estudos de intervenção, o investigador intervém no curso dos acontecimentos com o objetivo de verificar o efeito da intervenção.

O termo intervenção tem o sentido de tratamento aplicado a um grupo, uma medida preventiva ou curativa por exemplo, com o propósito de avaliar os seus efeitos. O termo não se refere a intervenções de simples coleta de dados, como retirada de sangue para exame laboratorial.

Ao se fazer estudo experimental, se produz uma situação especial, artificial, em que há maior controle sobre as condições da pesquisa. É comum esses estudos estarem voltados para verificar se produtos e procedimentos funcionam. Por exemplo, aplica-se uma vacina em teste a 50% dos voluntários e um placebo aos 50% restantes. Dessa forma, pode-se determinar a eficácia da vacina.

Os estudos experimentais, semelhantemente ao que foi mencionado para os observacionais, podem ser classificados de diversas maneiras. Em relação à presença ou não de grupo controle no interior da pesquisa, temos os estudos controlados e os não controlados. Para investigar relação causal, os estudos controlados são os mais adequados. Esses são subclassificados tendo como critério a randomização, isto é, a presença ou não de sorteio para a formação dos grupos experimental e controle. Dessa maneira, há dois tipos de estudo experimental controlado, o randomizado, ou experimental verdadeiro, em que se usa o sorteio, e o não randomizado, ou quase-experimental, em que o sorteio não é utilizado.

A separação dos grupos experimental e controle, por sorteio, que caracteriza a randomização ou alocação ao acaso dos participantes aos grupos, possibilita condições excelentes de comparação de resultados. Isto porque os grupos formados têm características comparáveis no início da investigação. Se a pesquisa for bem conduzida, as diferenças entre os grupos no fim da investigação serão imputadas à intervenção em teste.

Ao não adotar a randomização, abdica-se da melhor técnica disponível para formar grupos com características semelhantes. Um estudo não randomizado, mesmo bem conduzido, não tem o potencial de neutralizar todas

as influências indesejáveis que dificultam a interpretação dos resultados. Essa interpretação será mais próxima dos estudos observacionais do que dos estudos randomizados. A sua posição na hierarquia dos tipos de estudo será também inferior.

A análise de dados dos estudos não randomizados também é mais complexa, visto a necessidade de empregar técnicas estatísticas para neutralizar as variáveis geradoras de confusão, advindas da não comparabilidade das características basais dos grupos.

O estatístico inglês Austin Bradford Hill, na nona edição de seu livro *Principles of Medical Statistics*, publicado em 1971, discorre sobre ensaios clínicos randomizados. Discorre também sobre o que denomina de comparações imperfeitas para avaliar intervenções, a seguir apresentadas. (25)

- I. A comparação não planejada de resultados; são dados da prática clínica em que a aplicação de tratamentos depende de decisão de cada médico
- II. A comparação com uso de voluntários em que o pertencimento aos grupos é decidido pelos próprios participantes
- III. A comparação de resultados entre hospitais
- IV. A comparação com o uso de controle histórico, ou seja, achados atuais *versus* achados de período anterior
- V. Ausência de grupo controle na pesquisa; o investigador compara seus resultados com impressões clínicas ou com conhecimento geral.

Em síntese, existe hierarquia entre os estudos de intervenção e a ordem de classificação pode ser assim enunciada, começando pelo estudo que fornece as melhores evidências de relação causal:

- I. Estudo randomizado, ou experimental verdadeiro
- II. Estudo não randomizado, ou quase experimental, em que há grupo controle interno na própria pesquisa
- III. Estudo com controles externos, seja paralelos, por exemplo, de outro hospital, ou históricos, a experiência passado no mesmo local
- IV. Estudo sem grupo controle

COMPARAÇÃO ENTRE ESTUDO EXPERIMENTAL E ESTUDO OBSERVACIONAL

Os estudos experimentais bem conduzidos em seres humanos, em que se usa a randomização para a formação dos grupos de estudo e controle, são tidos em alta conta pela comunidade científica. (26, 27) Eles são elevados à categoria de melhor dos métodos, de *padrão ouro*. Produzem as melhores evidências científicas para julgar causalidade. Na vida real, porém, muitas pesquisas em seres humanos não podem ser conduzidas pela via experimental, por questões éticas ou práticas. Estão nesta categoria o teste dos efeitos do fumo sobre a saúde, da obesidade sobre a incidência de coronariopatias e do estado civil ou do nível socioeconômico sobre a incidência de doenças crônicas. Estes temas são pesquisados habitualmente por estudos observacionais.

O confundimento, ou seja, a ação das variáveis geradoras de confusão, é um problema maior em estudos observacionais e menos relevante nos experimentais bem conduzidos em que se utilize a randomização.

Existe a alternativa de realizar estudo experimental sobre fatores de risco. Não se pode aplicar o fator de risco em uma pesquisa, por questões éticas, mas se pode removê-lo. Por exemplo, é possível testar o efeito de uma intervenção para controlar a obesidade em metade dos participantes obesos e comparar os seus resultados com a outra metade dos participantes obesos em que esta intervenção não ocorreu.

Na ausência de evidência experimental, haverá insegurança para afirmar nexos causais. Os estudos observacionais informam associações estatísticas e não relações causais. Como muitos fatores podem ser

responsabilizados pela associação encontrada, ao contrário do que ocorre nos estudos experimentais randomizados de boa qualidade, a interpretação de estudos observacionais é complexa. As variáveis geradoras de confusão são difíceis de neutralizar nos estudos observacionais.

H. QUALIDADE DA INFORMAÇÃO

Uma pesquisa é feita para conhecer a verdade, para espelhar a realidade. Por exemplo, o exercício físico regular protege contra o mal de Alzheimer?

De posse de pesquisas clínicas ou epidemiológicas para esclarecer perguntas como essa, nós nunca saberemos com certeza se encontramos a verdade. Mas podemos chegar perto dela se escolhermos bem o método de investigação e se a pesquisa for de qualidade. Pesquisa de qualidade significa um estudo bem planejado, bem executado, bem analisado e bem interpretado. Em todo esse processo, temos de nos guardar contra dois tipos de erro metodológico, o sistemático e o aleatório.

ERRO SISTEMÁTICO OU VIÉS

O viés é uma distorção. Corresponde a diferença entre o que é observado ou medido e o valor real. O viés explica parte das discordâncias entre pesquisas. Há dezenas de vieses, habitualmente classificados em três grupos.

- I. Viés de seleção, de amostragem ou de população
- II. Viés de aferição, de informação, de observação, de diagnóstico ou de mensuração
- III. Viés de confusão, de confundimento ou devido a variável geradora de confusão

Se há problemas em uma pesquisa de escolha de participantes, de coleta de dados e de confundimento, os resultados obtidos estarão enviesados, seja superestimando, seja subestimando os achados.

ERRO ALEATÓRIO

Colhemos dados em amostra e tentamos generalizar seus resultados. Há uma margem de erro nessas generalizações. Lidamos com probabilidades, com o acaso, e não com certezas. Os resultados obtidos na amostra, não importa o esmero com que a amostragem e a coleta dos dados tenham sido realizadas, constituem apenas uma aproximação. Essa aproximação é devida ao erro amostral, que é governado pelo acaso.

Podemos influenciar a magnitude do erro amostral ao determinar previamente o tamanho da amostra de modo a alcançar o objetivo da pesquisa. Amostra maior, erro amostral menor, e vice-versa. Não podemos, entretanto, eliminar totalmente esse tipo de erro em pesquisas amostrais. A imprecisão da estimativa é uma constante em estudos amostrais. O erro amostral é afastado quando se faz um censo.

O tamanho da amostra influencia poderosamente a interpretação e o uso dos resultados de uma pesquisa. Técnicas estatísticas são usadas para lidar com o acaso, o que nos permite abdicar do uso da subjetividade nas interpretações. Evita-se, por exemplo, explicações do tipo *eu acho ...*, *na minha opinião...* Em lugar da subjetividade dessas afirmações, temos à nossa disposição a objetividade das técnicas para lidar com o acaso, que são traduzidas na forma do valor p e do intervalo de confiança.

Em síntese, os vieses e o acaso são duas explicações para os achados de uma investigação. No estudo da epidemiologia, há os ensinamentos para lidar adequadamente com vieses. A estatística também é um poderoso auxiliar nesse processo de garantir qualidade nas pesquisas e nas informações de maneira geral. Ela nos dá os instrumentos para lidar com o acaso e nos ajuda a evitar ou neutralizar vieses.

I. RACIOCÍNIO CAUSAL

Em epidemiologia adota-se uma linha de raciocínio que é também comum a outras áreas do conhecimento. Pode-se organizar esse raciocínio em duas partes.

Inicialmente, procura-se esclarecer se há associação estatística entre a exposição (um fator suspeito, uma intervenção) e um desfecho. É uma etapa de cálculos com os dados da pesquisa. Os resultados são expressos, por exemplo, pelo risco relativo e o respectivo intervalo de confiança.

Em etapa posterior, a natureza da associação é esmiuçada, para verificar se hánexo causal entre exposição e desfecho. Utilizam-se os dados quantitativos da etapa anterior ao lado de outros, provenientes de diversas áreas do conhecimento. A análise crítica desse material indicará a conclusão. Eis as possibilidades de conclusão.

- I. Não há associação estatística entre exposição e desfecho
- II. A associação encontrada é falsa. Pode ser devida à distorções na constituição da amostra (viés de seleção) ou nas mensurações e observações feitas (viés de informação). O acaso também produz associação falsa
- III. A associação encontrada é indireta. Um terceiro fator confunde a interpretação entre exposição e desfecho. Este fator é a variável geradora de confusão. Diz-se que há confundimento
- IV. A associação encontrada é causal. Há relação deste tipo quando, ao alterar a exposição e se altera o efeito

CRITÉRIOS DE CAUSALIDADE

Desde muito se buscam critérios para examinar a possibilidade de relação causal. Um dos primeiros conjuntos de critérios que alcançou ampla repercussão na área da saúde ficou conhecido como o conjunto de postulados de Koch. (28) Foram enunciados para lidar com as doenças infecciosas, datam do século XIX e hoje não são mais utilizados. Nos dias atuais, utilizam-se os critérios de Hill ou suas modificações. (29) A seguir listamos os nove critérios de Hill acompanhados de comentários. (30-33)

- I. Força da associação entre exposição e desfecho. A associação é forte? A incidência da doença é significativamente mais elevada nos indivíduos expostos do que nos não expostos? Essa relação é usualmente

expressa pela magnitude do risco, seja risco relativo ou razão de chances (o mesmo que *odds ratio*). Uma associação forte tem mais probabilidade de ser causal. Quanto maior o risco relativo, maior é a força da associação e maior a evidência de causalidade. Tais afirmações só valem na ausência de viés.

- II. Consistência da associação. A associação é repetidamente observada em outros estudos? Os resultados de vários estudos, em diferentes populações, apontam para a mesma direção? Se sim, favorece-se relação causal.
- III. Especificidade da associação. Existe a relação uma causa e um único efeito? Caso positivo, favorece-se relação causal. Se a resposta é não esse critério é desconsiderado.
- IV. Temporalidade (ou relação temporal) da associação. A relação cronológica entre os eventos é correta? A exposição, que se supõe causal, realmente antecede a doença de modo compatível com a duração do respectivo período de incubação ou latência da doença? Se sim, favorece-se relação causal. Os estudos longitudinais, do tipo coorte e caso-controle, permitem melhor esclarecer temporalidade quando comparados aos transversais.
- V. Gradiente da associação. A relação dose-resposta é correta? O aumento de exposição, em intensidade ou tempo, aumenta o risco da doença? Por exemplo, quando comparados os muito expostos a um fator com os que têm pouca ou nenhuma exposição a esse fator. Se os riscos aumentam ou diminuem em função de crescente (ou decrescente) exposição, temos mais evidências de causalidade. Pode-se também perguntar: a remoção da causa diminui os riscos da doença? Se sim, favorece-se relação causal. A reversibilidade é um caso especial de gradiente dose-resposta.
- VI. Plausibilidade da associação. A associação é biologicamente plausível? Se sim, favorece-se relação causal.
- VII. Coerência da associação. A associação colide com o conhecimento básico disponível? Se não colide, favorece-se relação causal.
- VIII. Evidência experimental sobre a associação. Existe evidência proveniente de experimentos randomizados em seres humanos? Isto é,

há ensaios clínicos randomizados bem conduzidos sobre o tema? Uma relação causal é mais facilmente determinada com base em resultados experimentais. Trata-se da melhor evidência de relação causal.

- IX. Analogia da associação. A associação observada é semelhante a outra relação causal previamente conhecida? Se sim, favorece-se relação causal.

As pesquisas de cunho epidemiológico fornecem evidências sobre os critérios 1, 4, 5 e 8. Para avaliar os demais critérios, os de número 2, 3, 6, 7 e 9, são pesquisados resultados de investigações de diversas áreas do conhecimento. São feitas buscas por evidências em diversas disciplinas científicas da área da saúde (caso da anatomia, histologia, bioquímica, biofísica, microbiologia, patologia, fisiologia e genética) e áreas afins (biologia, ecologia), e mesmo fora delas, para compor um conjunto de informações confiáveis sobre uma dada associação de eventos. O conjunto de informações resultante será o fundamento para se tomar uma posição sobre se uma associação estatística observada entre dois eventos representa relação causal ou não. Ou, ao contrário, decidir que necessitamos de mais informações de qualidade sobre o assunto para se chegar a alguma conclusão. Se for o caso, permanecem as controvérsias, e pesquisas adicionais precisam ser realizadas para melhor esclarecer o assunto.

J. ENSINO DE EPIDEMIOLOGIA

O ensino da epidemiologia foi institucionalizado com a criação de departamentos e disciplinas com esse nome em escolas de saúde pública. Isso ocorreu na década de 1920 nos Estados Unidos e no Reino Unido. Na ocasião enfocava-se principalmente as doenças infecciosas e muito da prática se desenvolvia em laboratórios, especialmente de microbiologia. Uma segunda característica era estar direcionada à pós-graduação. Essa forma de preparação de pessoal de nível superior expandiu-se pelo mundo.

A própria evolução da epidemiologia fez com que a temática ensinada passasse a incluir métodos de investigação e outros tópicos mencionados no presente capítulo. As pessoas expostas a tais cursos se tornavam versadas em

métodos de investigação. Essa constatação colaborou para que a epidemiologia fosse incluída como disciplina no ensino universitário de graduação nas ciências da saúde, como medicina, odontologia, enfermagem, nutrição, veterinária, farmácia, fisioterapia e educação física. Recentemente, o ensino da epidemiologia passou a incluir a análise crítica da literatura científica e a avaliação da qualidade das evidências científicas.

O ensino da epidemiologia na pós-graduação também se modificou, com menos ênfase no laboratório de microbiologia e mais nos laboratórios de epidemiologia, estatística e computação eletrônica. Destaque também é dado para a compreensão de aspectos sociais, comportamentais e mentais que influenciam a ocorrência e manutenção das doenças. A terminologia adotada em epidemiologia assim como os seus métodos de estudo foram progressivamente aceitos, usados e adotados em outras áreas, como sociologia, psicologia, economia e direito.

K. COMENTÁRIOS

A epidemiologia é o estudo da saúde e da doença em grupos de pessoas. Vimos alguns dos seus temas centrais no capítulo, entre os quais, uma visão geral dos principais tipos de investigação utilizados em epidemiologia. Foi dado ênfase aos estudos analíticos, aqueles cujo objetivo é investigar a associação entre dois eventos com o objetivo de decidir se há relação causal entre eles. Esse conhecimento, nos termos aqui relatados, já estava bem estabelecido na década de 1960.

A epidemiologia sempre foi considerada a disciplina básica da saúde pública por, pelo menos, três motivos. Oferece o referencial e as técnicas para diagnósticos populacionais de saúde (outro termo seria vigilância da saúde da comunidade), para investigações com objetivo de explicar as causas das doenças e para avaliar as ações.

Embora tenham sido os médicos os principais autores de pesquisas que hoje são consideradas clássicos da epidemiologia, (34), seu ensino, no que concerne a busca pelas causas, se concentrou no esclarecimento de epidemias de doenças infecciosas de curto período de incubação. Esses três

focos da epidemiologia, vigilância, esclarecimento de epidemias e avaliação de programas, jamais interessaram aos médicos, com poucas exceções. Eram temas desligados das suas rotinas de trabalho. No entanto, alguns médicos de universidades, especialmente de países de língua inglesa, passaram a defender a posição de que epidemiologia podia ser utilizada pelos médicos como enfoque útil para o raciocínio científico na área da saúde. Seria uma forma eficaz para aprender metodologia científica e assim melhor investigar a distribuição dos problemas de saúde na população, as causas dessa distribuição e o impacto das intervenções para alterar a situação encontrada. Mas tiveram que mudar a apresentação da epidemiologia aos profissionais de saúde, assunto do próximo capítulo.

CAPÍTULO 3

APROXIMAÇÃO ENTRE CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA

Na década de 1960, houve um movimento de aproximação dos clínicos com a epidemiologia e que se mantém ativo. Esse movimento ficou conhecido inicialmente como epidemiologia clínica e depois medicina baseada em evidências, o assunto do presente capítulo.

1. EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

A primeira vez que o termo epidemiologia clínica apareceu na literatura científica foi em 1938. (35) Vinte anos depois, seu autor publicou livro com o mesmo nome e, em 1966, a segunda edição. (36) John Paul, o autor do artigo e do livro, defendia a volta do médico ao domicílio dos pacientes. À época, a medicina se tornara fortemente hospitalar nos Estados Unidos. Um dos motivos para justificar a presença do clínico no meio familiar era conhecer mais de perto as circunstâncias que favoreciam o aparecimento da doença. Essa proximidade entre clínico e paciente facilitaria as pesquisas sobre os determinantes das doenças, um dos objetivos da epidemiologia tradicional. O epidemiologista clínico estaria então em posição estratégica para fazer investigações, visto a sua formação em clínica médica e o seu domínio da teoria e das técnicas da epidemiologia tradicional.

Três décadas mais tarde apareceu artigo de David Sackett com o mesmo título, Epidemiologia Clínica. (3) → 37 (Sackett 1969) O professor Sackett tinha assumido, em 1967, a chefia do Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatística, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade McMaster, no Canadá. O grupo de professores desse departamento foi

responsável por muitos acontecimentos relevantes que resultaram em maior aproximação dos clínicos com a epidemiologia. O artigo em questão suscitou vários comentários o que serviu para aclarar conceitos e a abrangência do que se propunha a Epidemiologia Clínica. (35, 37-42)(→ 38-42)

CONCEITO DE EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Segundo o Dicionário de Epidemiologia, epidemiologia clínica é a aplicação de conhecimentos, raciocínio e métodos epidemiológicos para o estudo de questões clínicas e para melhoria dos cuidados aos pacientes.

(43)(Porta 2014) → 11

O epidemiologista clínico é alguém com treinamento clínico que recebe ensinamento apropriado em epidemiologia e estatística. O domínio dos métodos de investigação e demais tópicos estudados em epidemiologia e estatística preenche uma lacuna do currículo das escolas médicas, que é a ausência de ensino formal de metodologia científica. Este profissional estaria, com o treinamento, melhor equipado para proceder a investigações clínicas, o que inclui desde a formulação de questões relevantes e possíveis de serem respondidas, à melhor qualidade no planejamento, execução, análise, interpretação e publicação de pesquisas clínicas. (37)

Em conclusão, o componente de aprendizado do método científico, que se aprende no estudo da epidemiologia, seria um motivo relevante de trazer os clínicos para estudar a teoria e a prática da epidemiologia. A resultante seria a melhoria da qualidade das pesquisas e das publicações científicas. Mas como fazer essa aproximação? O caminho escolhido foi incentivar avaliação crítica das evidências clínicas.

AValiação CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Os professores liderados por David Sackett promoveram muitas atividades para ensinar epidemiologia aos clínicos, dentro das quais, cursos de curta duração. Nesses cursos, utilizavam artigos originais de relato de pesquisas para serem analisados pelos alunos. Paralelamente, havia uma série artigos, produzida pelo próprio pessoal do Departamento, que apresentava os conhecimentos básicos e os roteiros para proceder avaliações. (44-48) Cursos como esse foram ministrados em vários países.

Em outubro de 1983, um curso semelhante foi ministrado em Brasília com a denominação de “Como ler revistas médicas”. Entre os professores estavam David Sackett, Brian Haynes e Peter Tugwell. Os três são autores do livro *Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine*, cuja primeira edição viria aparecer logo depois, em 1985. (49) Todos esses autores foram muito atuantes em epidemiologia clínica e, posteriormente, em medicina baseada em evidências.

O grupo canadense veio ao Brasil com recursos provenientes de um programa que havia sido recém criado e que duraria poucos anos, denominado Programa de Epidemiologia, vinculado ao CNPq. Esse programa era liderado por um nefrologista, Carlos Marcílio de Souza. O curso foi ministrado em cinco unidades.

- I. Por que ler e como iniciar uma leitura crítica de revistas médicas
- II. Para informar-se sobre um exame diagnóstico
- III. Para informar-se sobre a evolução clínica e o prognóstico das doenças
- IV. Para determinar a etiologia ou a causalidade
- V. Para distinguir a terapia útil da inútil e da terapia nociva

Parte dos textos utilizados consistia da série de artigos do grupo canadense. (44-48) Esses textos foram depois traduzidos para o português e apareceram como publicação do CNPq. (50)

Os alunos deste curso eram principalmente docentes de várias regiões do País, com potencial para replicar o ensinamento nos seus estados. Embora não se tenha acesso à avaliação objetiva dos seus resultados, o autor do presente trabalho acompanhou o desenvolvimento do Programa de Epidemiologia do CNPq. Ficou com a convicção de os alunos terem aprovado a ementa do curso e a forma como foi ministrado. Esses alunos julgavam que estimulava o interesse e facilitava o aprendizado de metodologia e o domínio da terminologia científica. A forma de ensino trazida pelo grupo do Canadá tornou-se, durante algum tempo, a principal estratégia para ensinar epidemiologia a clínicos. Cada unidade era ministrada com a mesma sistemática. Uma preleção inicial de 20 a 30 minutos, seguida de trabalho em

pequenos grupos que terminava em uma plenária, de no máximo meia hora, na qual se revisava o assunto.

2. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O termo Medicina Baseada em Evidências apareceu na literatura científica em 1991. (51) Artigos subsequentes detalharam o que o termo significava, assim como outros que o seguiram. (52-54) Uma série de artigos foi publicada no periódico JAMA, com o objetivo de operacionalizar o conceito de medicina baseada em evidências. Eis os temas dos artigos publicados no JAMA a partir de 1993.

1. Como começar (55)
2. Terapia ou prevenção (55,56)
3. Teste diagnóstico (57,58)
4. Dano (59)
5. Prognóstico (60)
6. *Overview* (61)
7. Análise de decisões clínicas (62,63)
8. *Guidelines* (64)
9. Classificação das recomendações de cuidados de saúde (65)
10. Variação nos desfechos (66)
11. Revisão de utilização clínica (em inglês *clinical utilization review*) (67)
12. Qualidade de vida (68)
13. Análise econômica (69,70)
14. Aplicabilidade do ensaio clínico (71)
15. Aplicabilidade dos resultados do ensaio clínico na atenção básica (72)
16. Probabilidade de doença para o diagnóstico diferencial (73)
17. Recomendação de tratamento (74)
18. Triagem (75)
19. Decisão clínica baseada em computador (76)
20. Efeito de uma intervenção sobre desfechos substitutos (77)
21. Ensaio clínico de medicamentos (78)
22. O cuidado do paciente individual (79)
23. Recursos eletrônicos de informação em saúde (80)

24. Regras de decisão clínica (81)
25. Pesquisa qualitativa em saúde (82,83)
26. Manifestações clínicas das doenças (84)
27. Guias de assistência ao paciente (85)
28. Associação genética (86-88)
29. Artigos sobre melhoria de qualidade (89)

CONCEITO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A medicina baseada em evidências é definida como o uso criterioso, explícito e metódico das melhores evidências atuais na tomada de decisões relativas à assistência a cada paciente. (53)

A definição enfatiza a necessidade de incorporação das melhores evidências das pesquisas na prática clínica. Isso significa habilidade do clínico no manuseio e no uso adequado da informação existente na literatura científica.

Há várias etapas na prática da medicina baseada em evidências, que podem ser sintetizadas nos seguintes termos. (90)

- I. Formular pergunta que possa ser respondida.
- II. Buscar informações na internet.
- III. Avaliar criticamente o material selecionado.
- IV. Aplicar os resultados na prática clínica

FORMULAÇÃO DE PERGUNTAS E BUSCAS NA INTERNET

As evidências de que se necessita para a boa prática da medicina são as de melhor qualidade. Para chegar a elas, é preciso habilidade para fazer buscas eficientes em bases de dados de literatura científica na internet. Para essas buscas, requer-se a capacidade de transformar os problemas da prática clínica em perguntas. São as perguntas bem estruturadas as que melhor servem de orientação para as buscas eletrônicas. Perguntas vagas são pouco úteis. Produzem muito “lixo”. Por exemplo, uma pergunta do tipo “o uso do celular faz mal a saúde?” produz muito lixo. Uma pergunta mais focada sobre esse tema poderia ser “as pessoas que usam celular diariamente têm menor

acuidade auditiva?” O uso de pergunta bem estruturada tende a identificar mais facilmente artigos relevantes para o tema.

Além de uma boa pergunta, faz falta um bom conhecimento das fontes confiáveis de informação na internet e os mecanismos de buscas para utilizar nessas fontes. (91)

AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Uma habilidade adicional, além de saber fazer perguntas adequadas e buscas eficientes na internet, consiste em saber avaliar criticamente os textos encontrados na fase anterior. Essa habilidade é adquirida com o estudo da epidemiologia e da estatística, e foi realçada e ilustrada neste e no capítulo anterior. O cerne da avaliação é chegar a conclusão sobre o nível de validade e confiabilidade da informação, ou seja, qual a sua credibilidade como evidência científica.

Uma contribuição maior da medicina baseada em evidências foi organizar as informações científicas em hierarquias, de uma maneira elegante, a partir do que existia explícita ou implicitamente na epidemiologia tradicional. Foi um avanço que concorreu para facilitar o entendimento do assunto, entre os clínicos, e convencê-los de que a medicina baseada em evidências é um caminho adequado para o exercício da boa medicina. O tema hierarquia das evidências e graus de recomendação é detalhado no próximo capítulo.

APLICAÇÃO DOS RESULTADOS EM BENEFÍCIO DO PACIENTE

A informação científica selecionada e que passou na avaliação crítica será a utilizada para decisões a tomar na prática clínica. Para esta decisão há muitos condicionantes e a informação científica é apenas um deles. A prática da medicina é um misto de ciência e arte. A parte científica pode ser coberta pela medicina baseada em evidências. Já a tomada de decisão é mais complexa pois envolve o manejo da evidências científica, o médico e os interesses do paciente. Investigar essa complexidade não é objetivo desta tese.

C. COMENTÁRIOS

No capítulo são abordados dois movimentos de clínicos que envolvem a epidemiologia. A epidemiologia clínica, que dá ênfase à avaliação crítica das evidências científicas, e a proposta da medicina baseada em evidências, que vai além, pois visa integrar a experiência clínica com as melhores evidências científicas. As decisões devem estar baseadas em fatos, o enfoque comum da ciência, e não simplesmente em opiniões. Os fatos precisam vir de pesquisas realizadas com rigor e divulgadas em periódicos científicos, como descrito no capítulo 1. Essa forma de proceder é a postura usual de quem adota a medicina baseada em evidências ou, de uma maneira mais ampla, da prática de saúde baseada em evidências. Houve, com o movimento da epidemiologia clínica e que resultou na medicina baseada em evidências, um reforço para o estudo e o uso da epidemiologia no ambiente clínico.

CAPÍTULO 4

HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Uma contribuição maior da medicina baseada em evidências foi organizar as informações científicas em hierarquias, de uma maneira inovadora, a partir do que existia explícita ou implicitamente na epidemiologia tradicional. Como foi mostrado, os vários tipos de delineamento utilizados em pesquisa clínica não têm a mesma capacidade de neutralizar vieses. A presença de vieses dificulta a interpretação correta dos resultados das investigações. Muitos modelos foram propostos para avaliar a qualidade das evidências científicas bem como das recomendações. No capítulo, são apresentados e comentados alguns dos modelos mais representativos.

A. PRIMEIRAS CLASSIFICAÇÕES

A primeira classificação dos níveis de evidência data de 1979 (Tabela 1). (92) Uma década mais tarde, o Dr David Sackett, que havia trabalhado na classificação anterior, (92) usou outra, com alguma semelhança, na classificação dos anti-trombóticos. (93)

Nesses relatos, a melhor evidência vem dos ensaios clínicos randomizados, classificada como nível de evidência 1, o mais alto. A evidência mais fraca vem dos estudos não controlados e na opinião de especialistas. A efetividade da intervenção foi ranqueada em função da qualidade da evidência obtida. Se uma intervenção é apoiada por ensaios clínicos randomizados bem conduzidos (nível 1), o grau de recomendação será A para aquela intervenção.

A medida que se desce na hierarquia, onde estão colocados os outros delineamentos, há maior probabilidade de ocorrência de viés. Quanto maior a possibilidade de viés, menor a credibilidade das conclusões. Quanto menor a credibilidade, menor será o grau de recomendação para a intervenção. Essas hierarquias são baseadas na qualidade das pesquisas sobre o tema.

Tabela 1. Níveis de evidência segundo a Força Tarefa Canadense para Exame Periódico de Saúde

Nível	Evidência
I	Pelo menos um ensaio clínico randomizado com randomização adequada
II.1	Estudos de coorte e casos-controle bem delineados
II.2	Comparações de series temporais ou resultados dramáticos de estudos não controlados
III	Opinião de especialistas

Fonte: Adaptado de *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* 1979: 1195. (92)

Tabela 2. Relação entre níveis de evidência e graus de recomendação: classificação para agentes anti-trombóticos

Níveis	Evidência	Graus de Recomendação
I	Ensaio clínico randomizado grande com resultados claros (<i>clear results</i>)	A
II	Ensaio clínico randomizado com resultados pouco claros (<i>unclear results</i>)	B
III	Estudos de caso-controle ou coorte	C
IV	Coortes históricas ou estudos de caso-controle	C
V	Estudos de séries de casos sem controles	C

Fonte: Adaptado de Sackett DL 1989: 95. (93)

B. PRINCÍPIOS DAS CLASSIFICAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS E DAS RECOMENDAÇÕES

CLASSIFICAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS SEGUNDO O TIPO DE ESTUDO

As evidências melhores vem de estudos controlados, ou seja, que tem grupo controle formado no interior da pesquisa. Entre os estudos controlados, as evidências serão ainda melhores se os grupos forem formados por randomização. Adotando estes critérios, existência de grupo controle e randomização, forma-se hierarquia nos seguintes termos.

1. Estudo controlado randomizado (evidência forte)
2. Estudo controlado não randomizado (evidência intermediária)
3. Estudo não controlado (evidência fraca)

Os delineamentos mais utilizados em clínica são a seguir organizados em hierarquias.

1. Ensaio clínico randomizado (o mais alto na hierarquia)
2. Estudo de coorte
3. Estudo de caso-controle
4. Estudo transversal
5. Série de casos
6. Relato de casos

Mesclando as duas classificações apresentadas chega-se a uma terceira, nos seguintes termos.

1. Estudos controlados e randomizados: o ensaio clínico randomizado (produz a melhor evidência)
2. Estudos observacionais controlados: os estudos de coorte, de caso-controle e transversal (evidência intermediária)
3. Estudos observacionais não controlados: as séries de casos e os relatos de casos (evidência fraca)

CLASSIFICAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS POR MÚLTIPLOS CRITÉRIOS

As classificações iniciais eram relativamente simples, fundamentadas no rigor científico inerente a cada delineamento. Depois incluíram-se outros critérios para melhor julgar a qualidade das investigações. Em cada um dos níveis de evidências, há também hierarquias em função das técnicas utilizadas e da diversidade de detalhes que diferenciam os estudos. Eis algumas situações que fazem variar a qualidade de uma investigação.

- Um estudo randomizado, que inclua centenas de participantes, produz melhor evidência científica do que outro, de igual qualidade técnica, mas com amostra menor com apenas algumas dezenas de indivíduos
- As pequenas amostras podem fornecer resultados inconsistentes e os resultados que produzem devem ser interpretados com cautela
- Aferições duplo-cegas são superiores às coletas de dados em que não haja preocupação com mascaramento de observadores e observados
- A qualidade e quantidade de perdas de participantes diferenciam os estudos. Poucas perdas estão associadas à melhor qualidade da investigação
- Os estudos observacionais de base populacional são melhores que os institucionais
- Os estudos prospectivos tendem a ser superiores aos retrospectivos em termos de qualidade da informação.
- A coleta de dados do próprio participante na pesquisa é melhor do que de informantes (parentes, vizinhos).
- A coleta de dados por entrevista por pesquisadores tende a ser de melhor qualidade do que a busca em registros preexistentes.

A incorporação de detalhamentos de qualidade em uma classificação torna-a complexa. As categorias são também organizadas em sistema alfanumérico, por exemplo 1a, 1b e outros, o que perde a praticidade.

As classificações de evidências existentes guardam princípios comuns, já descritos. Situam o ensaio clínico randomizado em uma ponta do espectro

como produtor das melhores evidências, seguido pelos estudos observacionais controlados e, depois, os não controlados. O relato de caso, por exemplo, fornece evidências comparativamente mais fracas se comparado a outros tipos de estudo. Sua localização está em posição inferior nas escalas.

As classificações com mais categorias incluem outras formas de evidências como as revisões sistemáticas, a opinião de especialistas e as conclusões de pesquisas básicas.

Entende-se por revisão sistemática a síntese dos resultados de pesquisa que resume a literatura científica. Na sua realização identificam-se artigos relevantes sobre um tema, avalia-se a sua qualidade e são sintetizados os seus achados, utilizando metodologia científica de modo a limitar a ocorrência de viés e de erro aleatório.

CLASSIFICAÇÃO DA FORÇA DAS RECOMENDAÇÕES

Nível de evidência e força das recomendações para ação são elos de uma mesma cadeia. Quatro graus de recomendação são mostrados a seguir.

- Grau de recomendação A: tem base em estudos randomizados de alta qualidade e em revisões sistemáticas de investigações em estudos randomizados
- Grau de recomendação B: tem suporte em resultados de estudos de coorte e de caso-controle, ou em revisões sistemáticas de investigações que utilizaram esses métodos
- Grau de recomendação C: fundada em achados de série de casos e relato de casos, ou em revisões sistemáticas de investigações que utilizaram esses métodos
- Grau de recomendação D: decorrente de opinião de especialistas.

Em geral, as hierarquias de evidências são organizadas por números (I, II, III ... ou 1, 2, 3...) e das recomendações por letras (A, B, C...). As evidências mais robustas estão situadas mais altas na hierarquia e diminuem a medida que descem nessa hierarquia.

C. ILUSTRAÇÃO DE OUTRAS CLASSIFICAÇÕES

- CENTRO PARA MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE OXFORD

O Centro para Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford classificou as evidências científicas em cinco níveis. O nível 1 é o mais alto na classificação e o 5 o mais baixo. Alguns níveis contêm subdivisões (Tabela 3).

Tabela 3: Níveis de evidência do Centro para Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford

Níveis	Evidência
1a	Revisões sistemáticas, com homogeneidade, de ensaios clínicos randomizados
1b	Ensaio clínico randomizado, com intervalo de confiança estreito
1c	Estudos do tipo tudo ou nada (<i>all or none</i>)
2a	Revisões sistemáticas, com homogeneidade, de estudos de coorte
2b	Estudos de coorte, além de ensaios clínicos randomizados de baixa qualidade; por exemplo, menos do que 80% de acompanhamento (<i>follow-up</i>)
2c	Pesquisa de desfechos (<i>outcomes research</i>); estudos ecológicos
3a	Revisões sistemáticas, com homogeneidade, de estudos de caso-controle
3b	Estudos de caso-controle
4	Série de casos, além de estudos de caso-controle e estudos de coorte de baixa qualidade
5	Opinião de especialistas (<i>experts</i>) sem avaliação crítica explícita ou pesquisas primárias

Fonte: Adaptado de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence, 2009.* (94)

A hierarquia das recomendações da Universidade de Oxford está descrita na Tabela 4.

Tabela 4. Graus de recomendação do Centro para Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford

Graus	Evidência
A	Estudos de nível 1 consistentes
B	Estudos de nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3
D	Evidência de nível 5 ou estudos de qualquer nível preocupantemente inconsistentes ou inconclusivos

Fonte: Adaptado de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence, 2009.* (94)

- EVIDÊNCIA CLÍNICA DO *BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ)*

A efetividade das intervenções para numerosos problemas de doenças é avaliada por diversos critérios, dentre os quais, o tipo de delineamento utilizado para produzir a informação científica, o tamanho do benefício (ou dano) e a precisão dos resultados (medida pela amplitude do intervalo de confiança). Segundo o BMJ, as intervenções são classificadas em seis categorias: benéficas, potencialmente benéficas, categoria intermediária em que deve haver balanceamento entre benefícios e riscos, efetividade desconhecida, potencialmente inefetivas e inefetivas ou que causam danos. Uma terça parte das intervenções até então avaliadas foi rotulada como benéfica ou potencialmente benéfica e aproximadamente a metade considerada como provavelmente inefetiva ou que causa danos (Tabela 5). Eis mais detalhes sobre essa categorização das intervenções.

1. Nas intervenções *benéficas*, a efetividade foi demonstrada por evidência clara a partir de revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou pela melhor fonte alternativa de informação, e para as quais a expectativa de danos é pequena em comparação com os benefícios.
2. Nas *provavelmente benéficas*, a efetividade está menos bem estabelecida em comparação com aquelas classificadas como benéficas.
3. Nas intervenções que tratam o *contrabalanço entre benefícios e danos*, médicos e pacientes devem pesar os efeitos benéficos e prejudiciais de acordo com circunstâncias e prioridades individuais.
4. Nas intervenções com *efetividade desconhecida*, há atualmente dados insuficientes ou de qualidade inadequada.
5. Nas intervenções *potencialmente inefetivas*, a falta de efetividade está menos bem estabelecida em comparação com as classificadas a seguir.
6. Nas intervenções *inefetivas ou que causam danos*, a inefetividade ou o dano foram demonstrados por evidência clara.

Tabela 5. Percentual de intervenções classificadas por grau de efetividade segundo o *BMJ Clinical Evidence Handbook*

Efetividade das intervenções	%
1. Benéficas	13
2. Provavelmente benéficas	22
3. Contrabalanço entre benefícios e danos	8
4. Efetividades desconhecida	6
5. Potencialmente inefetivas	3
6. Inefetivas ou que causam danos	48

Fonte: Adaptado de Evidência Clínica Conciso (título original: *BMJ Clinical Evidence Handbook*), 2007: 9-10. (95)

- FUNDO MUNDIAL DE PESQUISA SOBRE O CÂNCER

O Fundo Mundial de Pesquisa sobre o Câncer classificou as evidências de estudos de associações em quatro categorias (Tabela 6).

Tabela 6. Critérios para classificar evidências, segundo o Fundo Mundial de Pesquisa sobre o Câncer

Classificação	Critérios para classificar as evidências
Convincente	Evidências fortes o suficiente para estabelecer uma relação causal convincente.
Provável	Evidências fortes o suficiente para estabelecer uma provável relação causal.
Limitada (Sugestiva)	Evidências muito limitadas para permitir julgamento de causalidade provável ou convincente, mas que sugerem uma direção do efeito.
Limitada (Inconclusiva)	Evidências muito limitadas a ponto de impedir uma conclusão.

Fonte: Adaptado de *World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research*, 2007; 60-61. (96)

- ESTRATÉGIA GLOBAL DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

A definição dos níveis de evidência utilizados na análise da Estratégia Global da OMS para alimentação, atividade física e saúde estão dispostos a seguir. (97)

1. Evidência convincente: baseada em estudos epidemiológicos que demonstram associações convincentes entre exposição e doença, com nenhuma ou pouca evidência contrária. A evidência disponível é baseada em número substancial de estudos, incluindo os observacionais prospectivos e, quando relevantes, ensaios clínicos randomizados com tamanho suficiente, duração e qualidade, mostrando efeitos convincentes. A associação deve ser plausível biologicamente.
2. Evidência provável: baseada em estudos que demonstram associações consistentes entre exposição e doença, mas onde há limitações perceptíveis na avaliação da evidência ou mesmo alguma evidência em contrário que impeça um julgamento mais definitivo. Limitações na evidência podem ser: duração ou número insuficiente de estudos; tamanho de amostra inadequado; seguimento incompleto. A evidência laboratorial serve, comumente, como um reforço. A associação deve ser plausível biologicamente.
3. Evidência possível: baseada, principalmente, em resultados de estudos de caso-controle ou transversais. Quando são disponíveis, ensaios clínicos insuficientemente randomizados, ensaios não randomizados ou estudos observacionais. Evidência baseada em estudos não epidemiológicos, tais como investigações clínicas e laboratoriais, pode servir de suporte. Mais ensaios são necessários para confirmar as associações, que também devem ser plausíveis biologicamente.
4. Evidência insuficiente: baseada em resultados de poucos estudos, onde a associação entre exposição e doença é sugerida, mas estabelecida insuficientemente. Não há ou são limitadas as evidências originadas de ensaios clínicos randomizados. São necessárias pesquisas com melhor delineamento para confirmar as associações em estudo.

A Tabela 7 exemplifica o uso dos níveis de evidência da Estratégia Global da OMS nas recomendações relativas à atividade física.

Tabela 7. Classificação das evidências sobre atividade física utilizando os critérios da Estratégia Global da OMS

Finalidade	Nível de evidência			
	Convincente	Provável	Possível	Insuficiente
Na prevenção das doenças cardiovasculares	X			
Na prevenção do diabetes tipo 2		X		
Na prevenção da obesidade	X			
Na melhoria do perfil lipídico	X			
Na prevenção da síndrome metabólica			X	
Na prevenção de doenças do aparelho músculo-esquelético	X			
Na manutenção e melhoria da capacidade funcional		X		
Na prevenção do câncer de cólon		X		
Na prevenção do câncer de mama		X		

Fonte: Adaptado de Barreto *et al*, 2005; 52-60. (98)

- SISTEMA GRADE

O GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) é um sistema para avaliação da qualidade de investigações, usado principalmente para resumir evidências de revisão sistemática, de avaliação de tecnologias em saúde e de diretrizes para a prática clínica. (99,100) Teve início em 2004 e tem sido endossado por numerosas organizações influentes em todo o mundo, como Organização Mundial da Saúde, *American College of Physicians*, *UpToDate* e *Cochrane Collaboration*, o que atesta a importância desse trabalho, tanto para classificação de níveis de evidência como para a força das recomendações. (101,102) Existe uma série de artigos publicados no *Journal of Clinical Epidemiology* a partir de 2011 sobre o assunto. (103-111)

A qualidade das evidências nesse sistema tem quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa (Tabela 8).

Há dois níveis apenas de força da recomendação, forte e fraca. A recomendação será forte se os efeitos desejáveis claramente superam os riscos e, fraca, se isso não ocorrer. (112,113) Essa classificação se baseia no grau de confiança resultante do balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis de uma exposição, os valores e as preferências dos pacientes e, por fim, os custos. (105)

Tabela 8. Níveis de qualidade de evidências e sua interpretação

Níveis	Definição
Alta	Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito situa-se próximo à estimativa de efeito.
Moderada	Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: é provável que o verdadeiro efeito esteja próximo à estimativa, mas há uma possibilidade de haver diferenças consideráveis.
Baixa	Nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: é possível que o verdadeiro efeito possua uma diferença considerável da estimativa.
Muito Baixa	Temos mínima confiança na estimativa de efeito: é provável que o verdadeiro efeito possua uma diferença considerável da estimativa.

Fonte: Adaptado de Balshem et al, 2011. (105)

COMO GRADUAR A QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade das evidências pelo GRADE começa pela especificação da pergunta da pesquisa, em que se deve especificar a população, a intervenção em teste, a intervenção alternativa (a do grupo controle) e os possíveis desfechos. (104,114) Para cada pergunta será analisado o grupo de estudos que investigou um determinado desfecho.

Para cada desfecho, assume-se um nível inicial de qualidade, onde o delineamento dos estudos que gerou a evidência é o ponto de partida. (105) Assume-se que as evidências geradas por ensaios clínicos randomizados tenham alta qualidade e recebem de início o nível 4. As evidências geradas por estudos observacionais recebem de início cotação baixa, de 2 pontos. (105) Alguns critérios poderão reduzir ou aumentar essa cotação inicial. (113,115)

Diminuem a qualidade da evidência.

1. Risco de viés: dado por avaliação crítica (106,113,116,117)
2. Heterogeneidade: inconsistência de resultados (109)
3. Evidência indireta: quando não há comparação direta, por exemplo, entre duas drogas entre si, mas sim a comparação de cada uma separadamente com placebo (110,116)
4. Imprecisão: dada pela amplitude do intervalo de confiança (108)
5. Viés de publicação: não inclusão de estudos importantes ou publicação preferencial de resultados (107,111,113,118)

Aumentam a qualidade da evidência, aplicável aos estudos observacionais.

1. Magnitude do efeito: medido pelo tamanho do risco relativo
2. Gradiente dose-resposta: dado pela tendência do risco relativo (111)
3. Efeito dos confundidores: especulação sobre o efeito do confundidor reforçar ou não a conclusão da pesquisa (111,113)

Em síntese, os níveis de qualidade das evidências e as respectivas pontuações estão a seguir.

- Qualidade alta (4 pontos). Ensaios clínicos randomizados
- Qualidade moderada (3 pontos). Ensaios clínicos randomizados rebaixados ou estudos observacionais elevados de nível
- Qualidade baixa (2 pontos). Estudos observacionais
- Qualidade muito baixa (1 ponto). Estudos rebaixados

Ao final, a avaliação da qualidade das evidências é apresentada por meio do “perfil de evidências”. (113) Trata-se de um quadro com os desfechos dispostos em cada linha, com as respectivas avaliações sobre cada fator que influencia a qualidade e um resumo das principais estimativas de efeito. No site eletrônico do GRADE *Working Group* há instruções de como conduzir o sistema de ponderação para diminuir ou aumentar a qualidade das evidências. É também disponibilizada a ferramenta do GRADEprofiler®, com o qual pode

ser criado o perfil de evidências. Além disso, há um site, na qual podem ser encontradas as publicações sobre o método do GRADE. (119)

D. COMENTÁRIOS

As hierarquias das evidências fundadas em vários critérios predominam nas classificações recentes. A ênfase tem sido em avaliação de tratamentos e essa é também a ênfase nesta tese. Mas as hierarquias existem para outros temas de pesquisa clínica como etiologia, diagnóstico e prognóstico. Os princípios que as governam são aproximadamente os mesmos que os aplicados à tratamento.

Os vários modelos para classificar as evidências científicas têm em comum o objetivo de graduar hierarquicamente as evidências para que as recomendações sejam realizadas de forma mais confiável. No entanto, os modelos variam em seus critérios, categorias e formatos de apresentação. Por vezes são utilizados números, letras, combinação de números e letras, mesmo sinais. Essa diversidade deixa os clínicos confusos. O GRADE foi proposto como uma tentativa de padronização das classificações e recomendações. Este sistema é complexo mas tem sido cada vez mais utilizado na avaliação da qualidade das investigações e parece ser bem aceito. Ao final, resta saber se o GRADE atingirá consenso e se tornará o instrumento de referência para classificação das evidências e das recomendações.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, os clínicos se aproximaram da epidemiologia buscando algo que lhes faltava. Encontraram um enfoque sistemático de produzir evidências científicas, voltado principalmente para a saúde pública. Fizerem um esforço sem paralelo para adotar esse tipo de enfoque e adaptá-lo para a clínica.

O movimento da epidemiologia clínica dos anos 1960-1980 enfatizou avaliação crítica das evidências clínicas (ou como ler revistas médicas) e iniciou com certo sucesso essa aproximação. Funcionou também como embrião para o aparecimento de outro que alcançou ainda maior repercussão, o da medicina baseada em evidências. Os clínicos envolvidos na promoção dessa aproximação produziram material atraente para os objetivos que tinham em mente, qual seja, organizar as evidências científicas em níveis hierárquicos. Essa organização e ranqueamento das evidências tornou mais claro o entendimento do tema e forneceu critérios para que as decisões clínicas pudessem ser melhores, pois baseadas nas evidências de melhor qualidade. Muito foi conseguido, mas nós estamos apenas no início desse processo de mudanças. Muito ainda está por vir.

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

1. Gower B. Scientific method: an historical and philosophical introduction. London: Routledge; 1997.
2. Magner LN. A history of the life science, revised and expanded. 3 ed. São Paulo: CRC; 2002.
3. Gottschall CAM. Pilares da medicina: construção da medicina por seus pioneiros. São Paulo: Atheneu; 2009.
4. Warburton N. Pensamento crítico de A a Z: uma introdução filosófica. Rio de Janeiro: José Olympio; 2000.
5. Popper KR. A lógica da descoberta científica. São Paulo: Cultrix; 1985.
6. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ*. 1994;308(6924):283-4.
7. Ionnidis JPA. Why most published research findings are false. *PloS Med*. 2005;2(8):e124.
8. Lilienfeld DE. Definitions of epidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 1978;107(1):87-90.
9. MacMahon B, Pugh F, Ipsen J. *Epidemiologic methods*. Boston, Little, Brown and Company; 1960.
10. MacMahon B, Pugh F. *Epidemiology principles and methods*. Boston, Little: Brown and Company; 1970.
11. Porta M. *A dictionary of epidemiology*. New York, Oxford University Press; 2014.
12. Morris JN. *Uses of epidemiology*. 3 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975.
13. Lilienfeld DE. Celebration: William Farr (1807-1883) - an appreciation on the 200th anniversary of his birth. *International Journal of Epidemiology*. 2007;36:985-7.
14. Cameron D, Jones IG. John Snow, the broad street pump and modern epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1983;12(4):393-6.
15. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(3):233-4.
16. The centenary of Panum. *Am J Epidemiol*. 1946;36(7):795-7.
17. Itokawa Y. Kanehiro Takaki (1849-1920)-a biographical sketch. *J Nutr*. 1976;106(5):581-8.
18. Elmore JG, Feinstein AR. Joseph Goldberger: an unsung hero of American clinical epidemiology. *Ann Intern Med*. 1994;121(5):372-5.
19. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 1950;143(4):329-36.
20. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J*. 1950; 30(2): 739-748.
21. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of british doctors. *Br Med J*. 1964;1(5396):1460-7.
22. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
23. United States Department of Health EaW. *Smoking and health: report of the advisory committee to the surgeon general*. Washington: Public Health Service, 1964.

24. Daweber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;107:539-56.
25. Hill AB. Principles of medical statistics. 9 ed. New York: Oxford University Press; 1971.
26. McKee M, Britton A, Black N, al e. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ.* 1999;319:312-5.
27. Gray-Donald K, Kramer MS. Causality inference in observational vs. experimental studies. An empirical comparison. *Am J Epidemiol.* 1988;127(5):885-92.
28. Evans AS. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revised. *Yale J Biol Med.* 1976;49(2):175-95.
29. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
30. Susser M. Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies of epidemiology. New York: Oxford University Press; 1973
31. Susser M. Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1977;105(1):1-15.
32. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1991;133(7):635-48.
33. Morabia A. On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology.* 1991;2(5):367-9.
34. Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. The challenge of epidemiology: issues and selected readings. Washington. Pan American Health Org, 1988.
35. Paul JR. Clinical epidemiology. *J Clin Invest.* 1938;17(5):539-41.
36. Paul JR. Clinical epidemiology. 2 ed. Chicago, 1966.
37. Sackett DL. Clinical epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1969;89(2):125-8.
38. Tobacman JK, Wenzel RP. Clinical epidemiology: further consideration. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(7):633-5.
39. Naylor CD, Basinski A, Abrams HB, Detsky AS. Clinical and population epidemiology: beyond sibling rivalry? *J Clin Epidemiol.* 1990;43(6):607-11.
40. Sackett DL. Three cheers for clinical epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1984;13(1):117-9.
41. Last JM. What is 'clinical epidemiology?'. *J Public Health Pol.* 1988;17:159-63.
42. Spitzer OR. Clinical epidemiology. *J Chron Dis.* 1986;39:411-5.
43. Porta M. A dictionary of epidemiology. New York, Oxford University Press; 2014.
44. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. How to Read Clinical Journals: I. Why to read them and how to start reading them critically. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(5): 555-558.
45. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. How to Read Clinical Journals: II. To learn about a diagnostic test. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(6): 703-710.
46. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. How to Read Clinical Journals: III. To learn the clinical course and prognosis of disease. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(7): 869-872.

47. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. How to Read Clinical Journals: IV. To determine etiology of causation. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(8): 985-990.
48. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. How to Read Clinical Journals: V. To distinguish useful from useless or even harmful therapy. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(9): 1156-1162.
49. Sackett DL, Haynes R, B, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Little, Brown and Company. 1985.
50. *Programa de Epidemiologia*, CNPq. Como ler revistas médicas. Brasília CNPq/ McMaster University, Departamento de Epidemiologia Clínica e Bioestatística. 1984.
51. Guyatt GH. *Evidence-based medicine*. *ACP J Club*. 1991;114:A16.
52. Group Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992;268(17):2420-5.
53. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
54. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270(17):2093-5.
55. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270(21):2598-601.
56. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(1):59-63.
57. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(5):389-91.
58. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703-7.
59. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(20):1615-9.
60. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272(3):234-7.
61. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272(17):1367-71.
62. Richardson WS, Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1995;273(16):1292-5.

63. Richardson WS, Detsky AS. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;273(20):1610-3.
64. Wilson MC, Hayward RS, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. what are the recommendations and will they help you in caring for your patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274(20):1630-2.
65. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274(22):1800-4.
66. Naylor C, Guyatt G, Bass E, Gerstein H, Heyland D, Holbrook A, et al. Users' Guides to the Medical Literature: X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA. 1996;275(7):554-8.
67. Naylor CD, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. XI. How to use an article about a clinical utilization review. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1996;275(18):1435-9.
68. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1997;277(15):1232-7.
69. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1997;277(19):1552-7.
70. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. Users' Guides to the Medical Literature: XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice: B. What are the results and will they help me in caring for my patients. JAMA. 1997;277(22):1802-6.
71. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S. Users' guides to the medical literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1998;279(7):545-9.
72. Sonis J, Doukas D, Klinkman M, Reed B, Ruffin MT. Applicability of clinical trial results to primary care. JAMA. 1998;280(20):1746.
73. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1999;281(13):1214-9.
74. Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ, Glasziou P. Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. Evidence-Based Medicine Working Group and the Cochrane Applicability Methods Working Group. JAMA. 1999;281(19):1836-43.
75. Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, et al. Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1999;281(21):2029-34.
76. Randolph AG, Haynes RB, Wyatt JC, Cook DJ, Guyatt GH. Users' Guides to the Medical Literature: XVIII. How to use an article evaluating the

- clinical impact of a computer-based clinical decision support system. *JAMA*. 1999;282(1):67-74.
77. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999;282(8):771-8.
78. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA*. 1999;282(14):1371-7.
79. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;283(21):2829-36.
80. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbon KA. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;283(14):1875-9.
81. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(1):79-84.
82. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(3):357-62.
83. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(4):478-82.
84. Richardson WS, Wilson MC, Williams JW, Moyer VA, Naylor CD. Users' guides to the medical literature: XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(7):869-75.
85. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284(10):1290-6.
86. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*. 2009;301(1):74-81.
87. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study valid? *JAMA*. 2009;301(2):191-7.
88. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: C: What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 2009;301(3):304-8.
89. Fan E, Laupacis A, Pronovost PJ, Guyatt GH, Needham DM. How to use an article about quality improvement. *JAMA*. 2010;304(20):2279-87.
90. Nordestron J. Medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2008

91. Galvão TF, Silva MT. Como localizar a evidência científica. In: Pereira MG, Galvão TF, Silva MT. Saúde baseada em evidência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016:13-25.
92. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J.* 1979;121(9):1193-254.
93. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest.* 1989;95(2 Suppl):2S-4S.
94. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (Mar, 2009) [acesso em 2015 jul 15]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidencebased-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
95. BMJ. Evidência clínica conciso: a fonte internacional das melhores evidências disponíveis para cuidados de saúde efetivos. Porto Alegre: Artmed, 2008.
96. World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Vol. 1. Washington: Amer Inst for Cancer Research, 2007.
97. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;916.
98. Barreto SM, Pinheiro ORA, Sichieri R, Monteiro CA, al. e. Análise da estratégia global para alimentação, atividade física e saúde, da Organização Mundial da Saúde. *Epidemiol Serv Saúde.* 2005;14(1).
99. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
100. Brasil. Metodológicas: Sistema GRADE - Manual de diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
101. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):38.
102. Oxman AD, Andrew D, Group. GW. Grading the quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490.
103. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
104. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
105. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
106. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
107. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.

108. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93.
109. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
110. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
111. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.
112. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
113. Schünemann HJ, Brozek J, Oxman AD. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2 [updated March 2009] 2009.[Cited in: 2016 Jul 18] Available from: <http://www.ccsims.net/gradepr>.
114. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
115. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. University of Oxford; 1998. Atualizado por Howick J em 2009. Acesso em: 18/07/2016. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
116. Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e prática.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995:596.
117. Higgins JPT. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available from: <http://training.cochrane.org/handbook>
118. Pereira MG. *Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.
119. GRADE Working Group [website]. Organizations that have endorsed or that are using GRADE. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed 2016 Jul 18.